Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Klinikum Charlottenburg

Venenverschlußplethysmographische Untersuchungen über den Einfluß von Actihaemyl® auf die arterielle Durchblutung der unteren Extremität im Akutversuch

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hannelore Apitzsch-Stratmann
aus Berlin

1975

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Klinikum Charlottenburg

Venenverschlußplethysmographische Untersuchungen über den Einfluß von Actihaemyl® auf die arterielle Durchblutung der unteren Extremität im Akutversuch

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hannelore Apitzsch-Stratmann

aus Berlin

Referent: Professor Dr.G.A. N e u h a u s

Korreferent: Professor Dr.R. S c h r o e d e r

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert: 19.Dezember 1975

Meinen Eltern gewidmet

GLIEDERUNG

			Seite
1.	Einleitung		1
2.	Spezielle Problemstellung		4
3.	Venenverschlußplethysmographie		5
	3.1	Grundlagen und Meßprinzip	5
	3.2	Verwendete Apparatur	5
	3.3	Meßparameter	7
	3.3.1	Ruhedurchblutung	7
	3.3.2	Reaktive Hyperämie	9
	3.4	Angewandte Untersuchungstechnik	11
	3.5	Auswertung der Plethysmogramme	13
	3.6	Meßfehlerbreite und methodische Fehlerbreite	16
4.	Patienten / Versuchspersonen		17
5.	Untersuchungsablauf		20
6.	Statistische Auswertung der Ergebnisse		22
7.	Ergebnisse		24
	7.1	Ruhedurchblutung und reaktive Hyperämie bei gefäßgesunden Versuchspersonen nach Actihaemyl®-Infusion	24
	7.1.1	Ruhedurchblutung	24
	7.1.2	Reaktive Hyperämie	33
	7.2	Ruhedurchblutung und reaktive Hyperämie bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit nach Actihaemyl®-Infusion	35
	7.2.1	Ruhedurchblutung	35
	7.2.2	Reaktive Hyperämie	70
8.	Diskussion		74
9.	Zusammenfassung		76
10.	Literaturverzeichnis		77

1. EINLEITUNG

In den letzten Jahren wurde wiederholt über positive Ergebnisse bei der Therapie peripherer arterieller Durchblutungsstörungen mit Actihaemyl® berichtet (19,21,24, 25,26,27,39,42).
Actihaemyl® (Solcoseryl®) ist ein eiweißfreier Extrakt aus Kälterblut. Nach dem Ergebnis chemischer Analysen (23) enthält er neben zahlreichen Elektrolyten eine Reihe von Aminosäuren und Peptiden unbekannter Struktur und Metaboliten des Zitronensäurezyklus (Tab.1). Eine spezifische Wirksubstanz konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

Tierexperimentell wurde gezeigt, daß Actihaemyl® in Zellhomogenaten, an isolierten Organen und bei Versuchstieren den Sauerstoffverbrauch bzw. die Sauerstoffaufnahme steigert (18,2o,31,34,35,36,38,42), die Zellpermeabilität für Glucose (23,28,35,42), Phosphate (35) und Kalium (3,42) erhöht, eine endogene Kinaseaktivierung und Polypeptidbildung (31) induziert, eine Insulin-ähnliche Aktivität (29, 32) zeigt und nach intravenöser Glukosebelastung die Normalisierung der erhöhten Blutzuckerwerte beschleunigt (1). Die Hypoxietoleranz wird im Tierversuch verbessert (3,5, 23). Der Proliferationsprozeß in nicht konfluierenden - Zell-Kulturen mit logarithmischem Wachstum wird gefördert (37). Der Blutextrakt senkt in der Rattenleber die nach 60 min haemorrhagischem Schock erhöhten Werte von Laktat und Hydroxybutyrat in den ersten 30 und 60 min nach Schockende signifikant schneller als ein Placebo-Präparat (44). Bei cholesterinreich ernährten Kaninchen bewirkt Actihae - myl® eine ausgeprägte Senkung der Blutfettspiegel und eine Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität (29).

	Blutextrakt		Serum oder Plasma	
	mg%	Molarität	mg%	Molarität
Phosphor	25,4	$0{,}823\times10^{-2}$	12,1	$0{,}391\times10^{-2}$
Chlor	1612,0	0,455	368	0,104
Stickstoff	110,0	$0{,}786\times10^{-1}$	30	$0{,}214\times10^{-1}$
Schwefel	1,0	$0{,}313\times10^{-2}$	3,38	$0{,}105\times10^{-2}$
Carbonat	54,0	$0{,}123\times10^{-1}$	108	$0{,}245\times10^{-1}$
Natrium	685,0	0,298	333	0,145
Kalium	265,0	$0{,}678\times10^{-1}$	16,8	$0{,}430\times10^{-2}$
Calcium	2,9	$0{,}724\times10^{-3}$	10	$0{,}250\times10^{-2}$
Magnesium	2,5	$0{,}103\times10^{-2}$	1,92	$0{,}790\times10^{-3}$
Eisen	0,07	$0{,}125\times10^{-4}$	0,10	$0{,}179\times10^{-4}$
Kupfer	0,07	$0{,}110\times10^{-4}$	0,11	$0{,}173\times10^{-4}$
Silizium	Spuren			
Mangan	"			
Aluminium	"		0,024	$0{,}890\times10^{-6}$
Glukose	186,0	$0{,}103\times10^{-1}$	97	$0{,}538\times10^{-2}$
Andere Hexosen	70,0	$0{,}388\times10^{-2}$	121	$0{,}671\times10^{-2}$
Andere reduzierende Substanzen	90,0		3	
Glukosamin	10,9	$0{,}609\times10^{-3}$		
Harnstoff	120,0	$0{,}197\times10^{-1}$	26,8	$0{,}446\times10^{-2}$
Harnsäure	6,9	$0{,}414\times10^{-3}$	3	$0{,}178\times10^{-3}$
Kreatin	8,5	$0{,}648\times10^{-3}$	4	$0{,}310\times10^{-3}$
Kreatinin	4,5	$0{,}398\times10^{-3}$	6	$0{,}520\times10^{-3}$
Peptide	54,0			
Glutathion	Spuren		28	$0{,}913\times10^{-3}$
AMP	0,7	$0{,}202\times10^{-4}$		
ADP	0,6	$0{,}140\times10^{-4}$		
α-Ketoglutarsäure	0,7	$0{,}480\times10^{-4}$	0,8	$0{,}548\times10^{-4}$
Bernsteinsäure	nicht nachweisbar		0,5	$0{,}420\times10^{-4}$
Brenztraubensäure	0,1	$0{,}114\times10^{-4}$	1,1	$0{,}125\times10^{-3}$
Milchsäure	100,0	$0{,}111\times10^{-1}$	11,5	$0{,}128\times10^{-2}$
Äpfelsäure	2,5	$0{,}186\times10^{-3}$	0,5	$0{,}373\times10^{-4}$
Fruktosediphosphat	0,03	$0{,}882\times10^{-4}$		
Glukose-6-Phosphat	3,0	$0{,}115\times10^{-3}$		
α-Glyzerophosphat	0,2	$0{,}116\times10^{-4}$		
Dihydroxyaceton-phosphat	0,03	$0{,}14\times10^{-4}$		
Phosphoserin	1,2	$0{,}649\times10^{-4}$		
Phosphoäthanolamin	Spuren			
Cholesterin	12,0	$0{,}310\times10^{-3}$	224	0,0058
Cystein	2,29	$0{,}189\times10^{-3}$	1,47	$0{,}122\times10^{-3}$
Taurin	2,75	$0{,}219\times10^{-3}$		
Asparaginsäure	1,56	$0{,}117\times10^{-3}$	0,58	$0{,}429\times10^{-4}$
Threonin	4,30	$0{,}361\times10^{-3}$	2,02	$0{,}170\times10^{-3}$
Glutaminsäure	10,06	$0{,}684\times10^{-3}$	3,41	$0{,}232\times10^{-3}$
Prolin	10,90	$0{,}947\times10^{-3}$	2,36	$0{,}205\times10^{-3}$
Glykokoll	28,60	$0{,}381\times10^{-2}$	1,74	$0{,}236\times10^{-3}$
Alanin	19,15	$0{,}215\times10^{-2}$	3,97	$0{,}496\times10^{-3}$
α-Amino-Buttersäure	1,00	$0{,}970\times10^{-4}$		
Valin	17,13	$0{,}146\times10^{-2}$	2,83	$0{,}242\times10^{-3}$
Methionin	2,12	$0{,}142\times10^{-3}$	0,85	$0{,}569\times10^{-4}$
Isoleucin	6,43	$0{,}490\times10^{-3}$	1,60	$0{,}122\times10^{-3}$
Leucin	13,80	$0{,}105\times10^{-2}$	1,91	$0{,}146\times10^{-3}$
Tyrosin	5,20	$0{,}287\times10^{-3}$	1,48	$0{,}817\times10^{-4}$
Phenylalanin	8,45	$0{,}511\times10^{-3}$	1,38	$0{,}835\times10^{-4}$
Histidin	1,28	$0{,}825\times10^{-4}$	1,42	$0{,}915\times10^{-4}$
Lysin	3,60	$0{,}246\times10^{-3}$	2,95	$0{,}202\times10^{-3}$
Ornithin	7,02	$0{,}532\times10^{-3}$		

Tab.1:

Mittlere Analysenwerte von Actihaemyl® im Vergleich zu mittleren Normalwerten im Serum bezw. im Plasma (nach JAEGER und Mitarbeiter,1965 (19))

Beim Menschen wurde außer den oben erwähnten klinischen Erfolgen bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen eine Senkung des peripheren Widerstandes um im Mittel - 14,5 % mit konsekutivem Anstieg des Herzzeitvolumens um im Mittel + 20,7 % (13) und eine Zunahme der O_2-Aufnahme (14) gefunden; auch über eine quantitative Zunahme der zerebralen Durchblutungsgröße nach Gabe von Actihaemyl® wurde berichtet (16). Bei diabetischer Stoffwechsellage verbesserte der Blutextrakt die orale Glukosetoleranz, ohne das Seruminsulin zu beeinflussen (14). Bei Patienten mit peripheren arteriellen Verschlußkrankheiten wurden bei intraarterieller Therapie mit Actihaemyl® nach ergometrischer Belastung die im femoralvenösen Blut erhöhten Werte von Laktat und Pyruvat gesenkt; die erniedrigten Werte von p_H, Standardbikarbonat, Basenüberschuß und Sauerstoffsättigung stiegen an (22). Nach intraarterieller Injektion wurde ein gefäßdilatierender Effekt gesehen (4). Unter Langzeitinfusionstherapie mit niedermolekularem Dextran und Actihaemyl® verbesserte sich die Durchblutungsreserve distal von arteriellen Verschlüssen signifikant um mehr als das Doppelte gegenüber einer Infusionstherapie mit Dextran allein (11).

2. SPEZIELLE PROBLEMSTELLUNG

Trotz der Vielzahl von klinischen und tierexperimentellen Befunden ist der therapeutische Wirkungsmechanismus von Actihaemyl® bei peripherer arterieller Verschlußkrankheit bislang nicht geklärt. Die Mehrzahl der Autoren (4,17,31, 34,35,36,38,42) vermutete eine verbesserte O_2-Utilisation. BROGHAMMER nahm aufgrund plethysmographischer Untersuchungen an, daß der Kälterblutextrakt zu einer peripheren Durchblutungszunahme führt (5). Rheographisch ließ sich nach intraarterieller Injektion eine akute Vasodilation im Bereich großer Arterien aber nicht objektivieren (12). Diese Untersuchungen schlossen aus methodischen Gründen eine Änderung der Durchblutung im Bereich der Arteriolen und Kapillaren aber nicht aus. Da weitere Untersuchungen von HEIDRICH und Mitarb.(13) eine Senkung des peripheren Gesamtwiderstandes ergaben, war zu prüfen, welchen Einfluß Actihaemyl® auf die quantitative Durchblutungsgröße hat.
Dabei interessierten folgende Fragestellungen:

1. Kommt es bei gefäßgesunden Versuchspersonen zu einer Beeinflussung der Ruhedurchblutung und reaktiven Hyperämie?
2. Zeigt sich bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit eine Änderung dieser Größen? - Wenn ja, ist die Änderung gleichsinnig bei demselben Patienten an der stärker und weniger stark durchblutungsgestörten Extremität?
3. Ist eine mögliche Änderung der Durchblutung dosisabhängig?

3. VENENVERSCHLUSSPLETHYSMOGRAPHIE

3.1 Grundlagen und Meßprinzip

Die Venenverschlußplethysmographie ist das zur Zeit klinisch am häufigsten verwendete Meßverfahren zur quantitativen unblutigen Registrierung der peripheren Durchblutungsgröße (2,7,8,4o). Mit dieser Methode läßt sich die globale Durchblutungsgröße eines Extremitätenabschnittes erfassen, eine Differenzierung von Haut- und Muskeldurchblutung ist aber nicht möglich.

Die Methode beruht auf dem Prinzip, durch plötzliche Unterbrechung des venösen Rückflusses bei ungehindertem arteriellen Einstrom eine Volumenzunahme in der zu untersuchenden Gliedmaße herbeizuführen. Diese Volumenzunahme ermöglicht eine Aussage über die arterielle Durchblutungsgröße pro Zeiteinheit im Meßbereich.
Für die venenverschlußplethysmographischen Untersuchungen stehen unterschiedliche physikalische Systeme zur Verfügung: Wasserplethysmographen, Luftplethysmographen (2) und Quecksilberdehnungsmeßstreifenplethysmographen (1O).

3.2 Verwendete Apparatur

Die vorliegenden Messungen wurden mit einem Quecksilberdehnungsmeßstreifenplethysmographen ausgeführt, da die Quecksilberplethysmographie einen geringeren Arbeits- und Zeitaufwand erfordert als die Luftplethysmographie, gleichermaßen exakte Werte liefert und Volumenschwankungen nach Staubeginn sogar noch schneller erfaßt (3o). Die Wasserplethysmographie fand wegen technischer Schwierigkeiten keine routinemäßige Anwendung.

Das verwendete Gerät ist ein Vier-Kanalschreiber nach GUTMANN (Eurasburg/Bayern) Anlage Westend. Es verfügt über eine Pneumatik-Einheit, die in der Lage ist, innerhalb von einer Sekunde einen Staudruck von 6o mm Hg zu erzeugen. Die auf Volumenschwankungen beruhenden Umfangsänderungen der untersuchten Gliedmaßen werden über einen Spezialmeßfühler registriert, der einen quecksilbergefüllten Silikonschlauch enthält. Durch Kunststoffgleiter werden Auflagedruck und Reibung vermindert und eine thermische Isolierung gewährleistet.

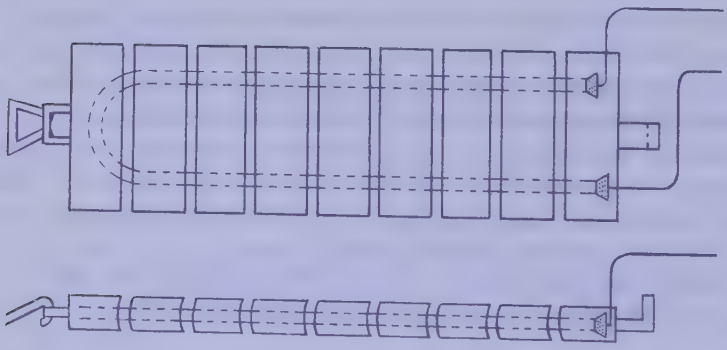


Abb.1: Spezialfühler aus Kunststoffgliedern, durch die ein quecksilbergefüllter Silikonschlauch gezogen ist.

Die Anlage enthält zusätzlich eine Hyperämieautomatik, mit der eine Einstellung der Drosselungsdauer sowie die sofort anschließende Messung des Ersteinstroms möglich ist.

3.3. Meßparameter

3.3.1 Ruhedurchblutung

Als Ruhedurchblutung bezeichnet man die in Ruhe unter konstanten Außenbedingungen gemessene Durchblutungs - größe einer Extremität bzw. eines Extremitätenabschnittes.
Tabelle 2 zeigt die von verschiedenen Autoren mit unterschiedlichen Methoden gefundenen Werte der Ruhedurchblutung von Kranken mit peripheren arteriellen Verschluß - krankheiten und von Gesunden im Bereich der unteren Extremität.

Eine signifikante Differenz der Werte der Ruhedurchblutung bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen und bei Gesunden existiert nicht. Aus den ermittelten Ruhedurchblutungswerten kann daher kein Rückschluß auf den Schweregrad einer vorliegenden arteriellen Verschlußkrankheit gezogen werden. Sowohl bei Kranken als auch bei Gesunden zeigt die Ruhedurchblutung bei kurzfristig aufeinanderfolgenden Messungen eine physiologische Schwankungsbreite von 20 bis 30 % (40). Während einer Meßperiode von 4 Stunden weist sie jedoch keine gerichtete Tendenz auf, d.h. sie ändert sich nicht stetig im Sinne einer Zu- oder Abnahme (40).

Wegen der besonders bei neurovegetativ labilen Personen ausgeprägten zyklischen Schwankungen der peripheren Durchblutungsgröße (2) wird für vergleichende Untersuchungen als Ausgangswert der Mittelwerte aus mindestens 3 bis 8 Messungen gefordert (2).

Autor	Normal - personen	Arterielle Verschlüsse	Methode	Meßstelle
RONESSEN.K.H.	1.6 ± 1,0	1,5 ± 0,9	Xe^{133}Clearance	M.gastrocnem.
HILLESTAD.L.K.	3,6 ± 1,3	3,4 ± 1,0	VVP(Wasser)	Wade
LINDBERG,J.F.	2,4 ± 0,9	2,3 ± 1,1	Xe^{133}Clearance	M.tibial.ant.
STRANDELL,T.und WAHREN.J.	3,6 ± 1,2	4,5 ± 1,6	VVP (Luft)	Wade
DAHN,I.	3,0 ± 1,35	3,4 ± 1,4	VVP (Wasser)	Wade
LASSEN,N.A.	2,8 ± 1,5	2,1 ± 1,1	Xe^{133}Clearance	M.tibial.ant.

Tab.2: Ruhedurchblutung (ml/100 ml/min) mit und ohne arterielle Verschlüsse im Bereich der unteren Extremitäten (aus BOLLINGER,1968 (2))

VVP = Venenverschluß-Plethysmographie

3.3.2 Reaktive Hyperämie

Nach arterieller Drosselung kommt es zu einer Vasodilatation, die Aufschluß über die Durchblutungsreserve (Reaktive Hyperämie) eines Gefäßgebietes gibt. Diese reaktive Hyperämie ist durch drei Meßparameter charakterisiert:

1. durch den "first flow" (FF),
   die Messung des ersten flow's nach Lösen des Staues,
2. durch den "peak flow" (PF),
   die Messung des höchsten flow's im Verlauf der reaktiven Hyperämie,
3. durch die "peak flow time" (PFT),
   die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Durchblutung.

Beim Gefäßgesunden kommt es unmittelbar nach Lösen des Staues zu einer maximalen Durchblutungszunahme (PF), die rasch auf Ruhewerte absinkt.

Bei Durchblutungsstörungen erreicht der "peak flow" deutlich niedrigere Werte als im Normalfall und tritt mit zeitlicher Verzögerung ein. "First flow", "peak flow" und "peak flow time" sind im Gegensatz zur Ruhedurchblutung vom Schweregrad der Durchblutungsstörung abhängig (2). Man findet bei leichten Durchblutungsstörungen "peak flow"-Werte zwischen 10 und 15 ml/100 ml/min, bei mittelgradigen Durchblutungsstörungen solche von 5 bis 10 ml/100 ml/min, bei schweren Werte unter 5 ml/100 ml/min. (2).

Die individuelle Streubreite der reaktiven Hyperämie ist außerordentlich groß (40). Dagegen werden bei demselben Probanden an verschiedenen Tagen recht konstante Werte gemessen (2). Bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen (RH: peak flow 10 ml/100 ml/min) ist die Reproduzierbarkeit nach Untersuchungen von BOLLINGER (2) besonders gut.
Die Normalwerte der reaktiven Hyperämie zeigt Tabelle 3.

Autoren	Fall-zahl	Okklu-sions-dauer	"first flow"	"peak flow"	Methode	Meßort
EICHNA L.W. u. WILKINS.R.W.	18	5 min	23(14-38)	-	VVP (Wasser)	Wade
HILLESTADT, L.K.	48	5 min	-	28,2 $\pm$ 7.6	VVP (Wasser)	Wade
STRANDELL,T.u. WAHREN,J.	10	5 min	36,3$\pm$7,2	-	VVP (Luft)	Wade
DAHN,I.	104	3 min	21,3$\pm$7,7	26,5 $\pm$ 8,5	VVP (Wasser)	Wade
STEINLE.H.	85	3 min	21,9	-	VVP (Luft)	Wade
LINDBJERG,I.F.	16	5 min	-	23,2 $\pm$ 8,1	Xe^{133} Clearanc.	M.tib. ant.

Tab.3: Normalwerte der reaktiven Hyperämie nach arterieller Drosselung (ml/100 ml/min) bei Gefäßgesunden aus BOLLINGER (1969)(2)

3.4 Angewandte Untersuchungstechnik

Die Untersuchung fand am horizontal liegenden Patienten und bei Lagerung des zu untersuchenden Beines in Herzhöhe statt. 10 cm oberhalb des Kniegelenkes wurde eine Staumanschette angelegt, die mit dem Druckkompressor jeweils 10 sec lang auf subdiastolische Werte aufgeblasen wurde. Für die vorliegende Untersuchung wurde ein konstanter Staudruck von 60 mm Hg gewählt. Ein Meßfühler wurde in Höhe des größten Wadenumfanges angebracht; die Änderung des Umfanges wurde über einen Schreiber fortlaufend registriert.

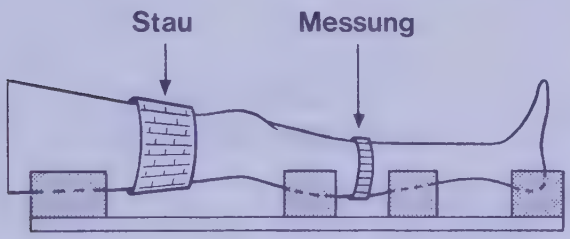


Abb.2: Lagerung des Patienten während der Untersuchung

Zur Erzeugung einer reaktiven Hyperämie wurde die Stau - manschette für 3 min auf übersystolische Werte aufgeblasen. Die reaktive Mehrdurchblutung nach Lösung des Staues wurde mit der üblichen Venenverschlußtechnik erfaßt.

Für das Intervall der arteriellen Drosselung werden sowohl 3 als auch 5 min in der Literatur angegeben (2). Bei der Festsetzung der Drosselungsdauer muß berücksichtigt werden, daß schon eine kurzdauernde Unterbrechung des arteriellen Zustroms bei Patienten mit peripheren arteriellen Verschluß-

krankheiten erhebliche Beschwerden verursachen kann. Es erschien deshalb eine Verschlußzeit von 3 min sinnvoll, da auch längere Ischämiezeiten keine signifikante Erhöhung des "peak flow" ergeben (2.40) und durch eine längere Stauzeit keine bessere Konstanz der Werte zu erreichen ist (40).

Entsprechend den Empfehlungen von PATTERSON und WHELAN (33) wurden jeweils zwei reaktive Hyperämieversuche in kurzem Abstand nacheinander durchgeführt, um den als "augmentation" bezeichneten Befund eines höheren Wertes der zweiten reaktiven Hyperämie zu erfassen.

3.5 Auswertung der Plethysmogramme

Typische plethysmographische Kurvenverläufe sind in Abb.4 und 5 dargestellt. Sie sind charakterisiert durch das treppenförmige Ansteigen der Kurve, die zunächst linear verläuft, dann jedoch zunehmend konvexbogig flacher wird, da der venöse Rückstau im distalen Abschnitt den arteriellen Einstrom behindert. Daraus folgt, daß nur der lineare Teil des Kurvenanstieges repräsentativ ist für die arterielle Durchblutungsgröße.

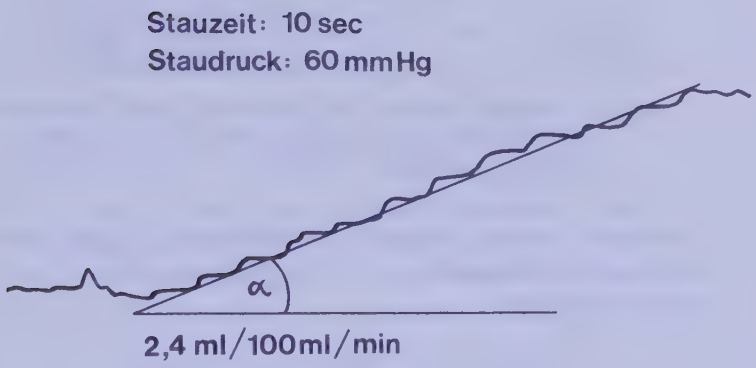


Abb.4: Typisches Kurvenbeispiel für Messung der Ruhedurchblutung. Treppenförmiger Kurvenverlauf initial.

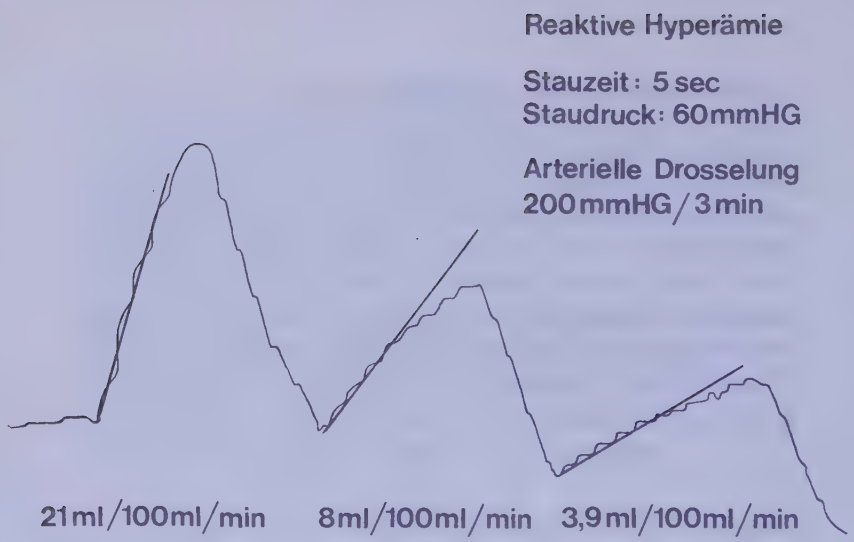


Abb.5: Typische Kurven nach Auslösen einer reaktiven Hyperämie. Die zunächst hohen Werte gehen schnell auf die Ausgangswerte der Ruhedurchblutung zurück.

Aus diesen Kurven erfolgt die Bestimmung der quantitativen Durchblutungsgröße aus deren Anstiegswinkel α mit folgender Formel:

$$V_t = \frac{t_g\alpha \cdot s}{E} \cdot k_r \left[ml \ min^{-1} \ 100 \ ml^{-1} \right]$$

α = der Anstiegswinkel der Kurve,

s = Registriertgeschwindigkeit des Systems (cm/min),

E = Eichzacke (cm/ml).

Für die praktische Auswertung wurde ein Meßlineal nach GUTMAN verwendet (Abb.6)

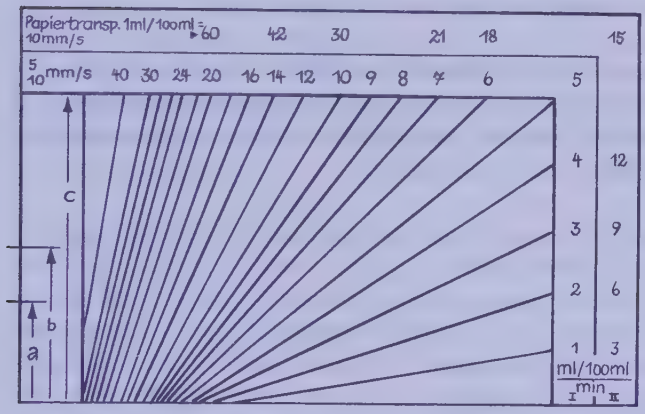


Abb.6: Meßlineal zur Auswertung der Kurvenverläufe.

3.6 Meßfehlerbreite und methodische Fehlerbreite

Nach BOLLINGER (2) beträgt die Fehlerbreite der Venenverschlußplethysmographie bei Addition aller möglichen subjektiven und objektiven Fehlerquellen apparativ, reaktiv und auswertungsbedingt 10 bis 15 %.

Die physiologische Schwankungsbreite sowohl der Ruhedurchblutung als auch der reaktiven Hyperämie liegt nach SCHÜTZ (40) bei 20 bis 30 % um den arithmetischen Mittelwert.

4. PATIENTEN / VERSUCHSPERSONEN

Die Untersuchungen wurden an 20 freiwilligen gefäßgesunden Personen und 20 Patienten mit peripheren arteriellen Verschlußkrankheiten durchgeführt. Bei den gesunden Versuchspersonen waren sieben Frauen und 13 Männer; ihr durchschnittliches Alter betrug 24 Jahre (18 bis 32 Jahre). Bei den Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit handelte es sich um eine Frau und 19 Männer mit einem Altersdurchschnitt von 63,5 Jahren (41 bis 73 Jahre). Die Patienten befanden sich in stationärer Behandlung.

12 dieser stationär behandelten 20 Patienten klagten über eine Claudicatio intermittens ohne Ruheschmerz (Stadium II nach FONTAINE). Fünf Patienten wiesen zusätzlich eine Zehennekrose auf (FONTAINE II/IV), zwei weitere gaben Ruheschmerzen in einem Bein an (FONTAINE III), bei einem von ihnen war zusätzlich eine Zehennekrose zu behandeln (FONTAINE III/IV).

Stadium	II	II/IV	III	III/IV
Zahl	12	5	2	1

Tab.4: Einteilung der Patienten in Schweregrade nach FONTAINE.

Stadieneinteilung sowie Lokalisation der arteriellen Stenose oder des Verschlusses wurden anhand klinischer Untersuchungsbefunde (Inspektion, Palpation, Auskultation, Gehstreckenmessung, RATSCHOW'sche Lagerungsprobe), sowie der Oszillographie bestimmt. Bei acht Patienten wurde sie

durch eine Angiographie nach der SELDINGER-Methode objektiviert.
Sieben Patienten boten nur an einer Extremität eine arterielle Verschlußkrankheit, bei allen anderen waren auch am anderen Bein pathologische Befunde zu erheben.- Ein Patient war einseitig amputiert.

Das Verteilungsmuster der Obliterationen ist in Tabelle 4 angegeben.

Stenose- bzw. Verschlußlokalisationen	Anzahl
Beckenarterienverschluß	5
Beckenarterienstenose	1
Femoralarterienverschluß	10
Femoralarterienstenose	2
Popliteaverschluß	2
Unterschenkelarterienverschluß	4
Beckenarterienstenose + Femoralarterienverschluß	6

Tab.4

Die klinische Untersuchung ergab folgende zusätzliche Erkrankungen, die im Zusammenhang mit dem Grundleiden wesentlich erscheinen:

Vier Patienten hatten bereits einen Herzmuskelinfarkt durchgemacht, fünf Patienten litten an einem manifesten Diabetes mellitus, weitere vier Patienten zeigten nach oraler Glukosebelastung eine diabetische Stoffwechsel - lage. In vier Fällen war eine chronische Emphysembron- chitis mit pathologischen Lungenfunktionstesten und entsprechend veränderten Blutgasanalysen diagnostiziert worden.- Zudem bestand bei allen Erkrankten ausnahmslos ein langjähriger Nikotinabusus. (Tab.5)

Zusätzliche Krankheiten	
Zustand nach Herzinfarkt	4
Manifester Diabetes mellitus	5
Latenter Diabetes mellitus	4
Emphysembronchitis	4

Tab.5

Die Mittelwerte der während des stationären Aufenthaltes der Patienten gemessenen Ruhe-Blutdruckwerte sind aus der nachstehenden Tabelle (Tab.6) ersichtlich.

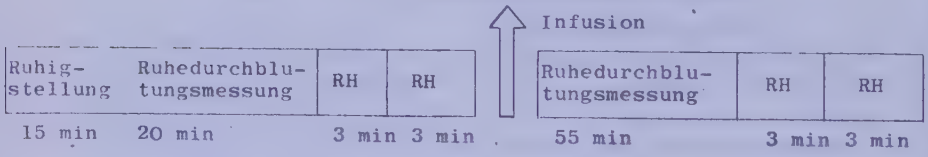
Blutdruckverhalten der 20 Patienten		
diastolisch	systolisch	Anzahl
80 - 100	100 - 150	7
80 - 100	120 - 180	12
80 - 120	180 - über 200	1

Tab.6

5. UNTERSUCHUNGSABLAUF

Bei 20 gesunden Versuchspersonen wurde nach einer Lagerung von 15 Minuten zur Erreichung eines "steady state" über eine Periode von 20 Minuten zunächst in einminütigen Abständen die Ruhedurchblutung gemessen. Danach erfolgte eine erste Bestimmung der reaktiven Hyperämie bei einer Stauzeit von 3 Minuten. Anschließend wurde mit einem Perfusor (Fa.Braun/Melsungen) 0,5 ml Actihaemyl® pro kg Körpergewicht in einer Zeit von 5 Minuten infundiert. Unmittelbar nach Infusionsende wurde die Messung der Ruhedurchblutung über 55 Minuten fortgesetzt. Die Meßfrequenz betrug auch in dieser Phase eine Messung pro Minute. Am Ende der Untersuchung wurde eine zweite Bestimmung der reaktiven Hyperämie vorgenommen.

Schema der Gesamtuntersuchung



RH = Reaktive Hyperämie

Abb.7

Bei dem Kollektiv von Patienten mit peripheren arteriellen Verschlußkrankheiten wurde der gleiche zeitliche Ablauf des Versuchs eingehalten. Es wurde lediglich auf die Bestimmung der ersten reaktiven Hyperamie verzichtet, da wegen des Ischämieschmerzes die Fortsetzung der Untersuchung nicht toleriert wurde.

Im Gegensatz zu den gesunden Probanden wurden bei den Patienten mit arteriellen Verschlußkrankheiten drei Untersuchungen an aufeinanderfolgenden Tagen zur gleichen Tageszeit mit folgenden Actihaemyl®-Dosen durchgeführt: 0,25 ml, 0,5 ml und 1 ml/kg Körpergewicht.
Bei fünf unausgewählten Patienten wurde die Dosis von 1 ml pro kg Körpergewicht durch eine Absolutmenge von 5 ml Actihaemyl® ersetzt, um die von der Herstellerfirma angeratene Dosierung mit in die Untersuchungen einzubeziehen. Zur Vermeidung eines systematischen Fehlers erfolgte die Applikation der verschiedenen Actihaemyl®-Dosen im Cross-over-Versuch. Die Infusionsdauer betrug bei allen Dosierungen 5 - 10 Minuten.

6. STATISTISCHE AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE

Die in 75 Meßreihen gewonnenen Ergebnisse mit ca. 13.000 Einzelmeßwerten wurden zur Auswertung auf einer Magnetplatte gespeichert. Mit einem xy-Schreiber wurde über den Computer (IBM 1800 des Ganzkörperzählers / Elektronenrechner Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin) jede einzelne Meßreihe geplottet.

Zusätzlich wurden 12 Summenkurven gedruckt:

1. Die Summe aller Kurven der gesunden Probanden
2. Die Summe aller Kurven der rechten Beine der gesunden Probanden
3. Die Summe aller Kurven der linken Beine der gesunden Probanden.

Bei Patienten mit arterieller Verschlußkrankheit wurden die folgenden Summenkurven für jede der Dosierungen 0,25 ml, 0,5 ml und 1 ml Actihaemyl® getrennt ermittelt:

1. Die Summen aller Kurven beider Beine eines jeden Patienten
2. Die Summe aller Kurven der erkrankten Beine
3. Die Summe aller Kurven der gesunden bzw. der weniger stark erkrankten Beine.

Von der Dosierung 5 ml Actihaemyl® wurden wegen der zu geringen Fallzahl (fünf Patienten) keine Summenkurve angefertigt.
Für die Signifikanzberechnung wurde der t-Test nach STUDENT mit einer Signifikanzgrenze von 5 % gewählt. Dabei wurden die Werte vor Verabfolgung von Actihaemyl® sowohl mit den Werten in der ersten Untersuchungshälfte (1.-27.

Minute nach Infusion) als auch mit denjenigen der zweiten Untersuchungsperiode (28.-55.Minute) verglichen. Zusätzlich wurden die Werte der ersten und der zweiten Periode nach Pharmakongabe untereinander verglichen.

Die Meßperiode nach Infusion von Actihaemyl® wurde in zwei Abschnitte gegliedert, da aufgrund der von HEIDRICH und Mitarb.(14) gefundenen Ergebnisse über die Veränderung des peripheren Gesamtwiderstandes und des Herzzeitvolumens (13) ein unterschiedliches Verhalten der Durchblutung während der ersten (1.-27.Minute) und der zweiten (28.-55.Minute) Phase nach Actihaemyl®-Gabe möglich erschien.

7. ERGEBNISSE

7.1 Reaktive Hyperämie und Ruhedurchblutung bei gefäßgesunden Versuchspersonen nach Actihaemyl®-Infusion

7.1.1 Ruhedurchblutung

Die bei 20 gefäßgesunden Versuchspersonen gemessene Ruhedurchblutung im Bereich beider Beine betrug vor Actihaemyl®-Infusion 3,45 $\pm$ 0,63 ml/100 ml/min, in der 1.-27.Minute 3,48 $\pm$ 0,58 ml/100 ml/min, in der 28.-55.Minute 3,34 $\pm$ 0,42 ml/100 ml/min (Tab.7 / Abb.8/9). Statistisch sind die Grundgesamtheiten der Werte vor Actihaemyl®-Infusion, der Werte der 1.-27. und 28.-55.Minute nach Infusion untereinander gleich ($p < 0,05$). Actihaemyl® führt damit bei gefäßgesunden Versuchspersonen zu keiner statistisch signifikanten Änderung der Ruhedurchblutung.

Tab.7

Pat. Nr.	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte vor Injektion	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte 1 - 27 nach Injektion	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte 28 - 55 nach Injektion
	n = 15-27		
1 re	3,26 ± 0,39	3,10 ± 0,32	3,19 ± 0,43
li	2,76 ± 0,36	3,18 ± 0,31	3,55 ± 0,38
2 re	1,57 ± 0,25	1,45 ± 0,22	1,28 ± 0,13
li	1,22 ± 0,21	0,98 ± 0,20	0,90 ± 0,13
3 re	7,42 ± 0,93	6,71 ± 0,81	7,03 ± 0,58
li	4,48 ± 0,58	3,84 ± 0,57	3,97 ± 0,53
4 re	3,28 ± 0,55	3,98 ± 0,46	4,72 ± 0,73
li	2,71 ± 0,47	2,60 ± 0,36	2,87 ± 0,47
5 re	4,79 ± 1,43	3,19 ± 0,58	3,69 ± 0,61
li	4,18 ± 1,11	3,01 ± 0,71	3,31 ± 0,80
6 re	1,63 ± 0,34	1,44 ± 0,39	1,41 ± 0,28
li	1,93 ± 0,36	1,71 ± 0,41	1,55 ± 0,23
7 re	2,35 ± 0,35	2,44 ± 0,50	2,38 ± 0,43
li	2,67 ± 0,36	2,35 ± 0,44	2,74 ± 0,34
8 re	2,90 ± 0,45	3,24 ± 0,33	2,79 ± 0,29
li	2,92 ± 0,43	2,87 ± 0,35	2,59 ± 0,29
9 re	5,93 ± 0,89	4,42 ± 0,73	3,58 ± 0,53
li	6,82 ± 0,90	4,68 ± 0,67	3,74 ± 0,55
10 re	3,28 ± 0,20	3,75 ± 0,53	3,26 ± 0,44
li	2,79 ± 0,56	2,42 ± 0,43	2,25 ± 0,39

Fortsetzung Tab.7

Pat. Nr.	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte vor Injektion	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte 1 - 27 nach Injektion	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte 28 - 55 nach Injektion
11 re	3,64 ± 0,46	4,04 ± 0,46	3,52 ± 0,48
li	3,32 ± 0,47	3,34 ± 0,39	2,96 ± 0,28
12 re	3,34 ± 0,68	3,27 ± 0,52	2,56 ± 0,40
li	3,18 ± 0,60	4,08 ± 0,88	2,98 ± 0,47
13 re	3,72 ± 0,51	5,32 ± 0,71	5,29 ± 0,58
li	2,41 ± 0,36	3,37 ± 0,89	2,94 ± 0,38
14 re	2,39 ± 0,76	2,31 ± 0,49	2,29 ± 0,54
li	1,81 ± 0,41	1,95 ± 0,42	1,92 ± 0,44
15 re	5,71 ± 0,87	5,74 ± 0,96	5,97 ± 0,57
li	4,81 ± 0,48	5,32 ± 1,00	5,74 ± 0,57
16 re	4,16 ± 1,20	3,82 ± 0,72	3,49 ± 0,42
li	5,41 ± 0,63	5,34 ± 0,73	4,99 ± 0,42
17 re	3,99 ± 0,82	3,53 ± 0,65	3,47 ± 0,77
li	4,33 ± 0,61	4,12 ± 0,49	4,33 ± 0,61
18 re	3,84 ± 0,85	3,12 ± 0,51	2,95 ± 0,38
li	3,01 ± 0,49	2,79 ± 0,40	2,41 ± 0,41
19 re	6,42 ± 1,50	4,40 ± 0,82	4,24 ± 0,47
li	5,65 ± 1,25	4,53 ± 0,84	4,54 ± 0,79
20 re	4,65 ± 0,62	4,37 ± 0,91	4,34 ± 0,74
li	4,86 ± 0,56	4,67 ± 0,95	4,79 ± 0,78

Tab.7: Mittelwerte und Standardabweichung der Ruhedurchblutung vor und nach Infusion von Actihaemyl® bei gefäßgesunden Personen.

Erläuterungen zu den computergedruckten Kurven (Plotts):

ID	= Identitätsnummer
ID 1 - 20	= Gefäßgesunde
ID 21- 40	= Kranke mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit

Abszisse: Zeitachse in Minuten
Ordinate: Durchblutungsgröße in ml/100 ml/min

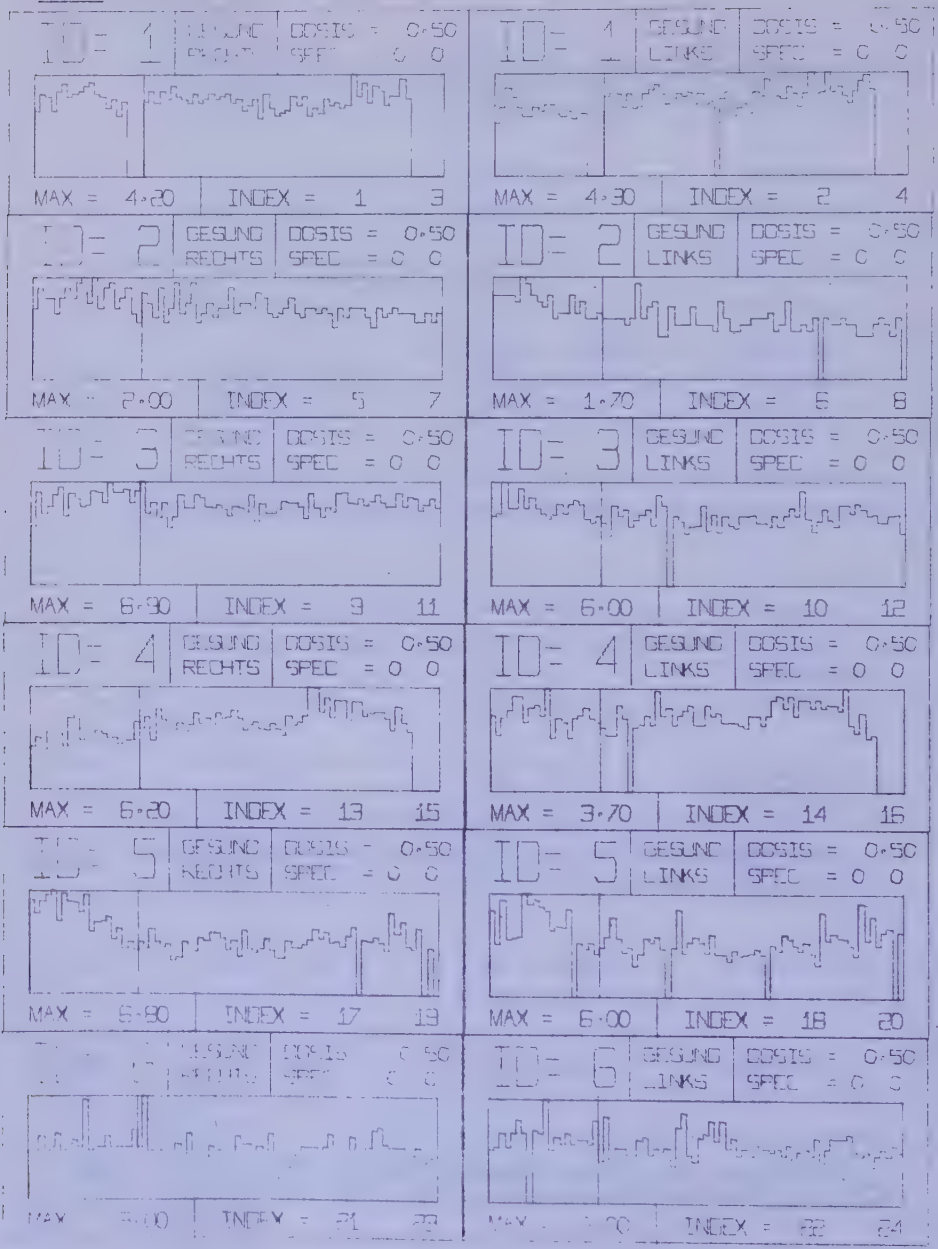
Der jeweils im ersten Drittel der Kurve gelegene senkrechte Strich kennzeichnet den Zeitpunkt der Infusion.

Angaben der Seitenlokalisation sowie der infundierten Dosis in ml/kg Körpergewicht sind unmittelbar ausgedruck.

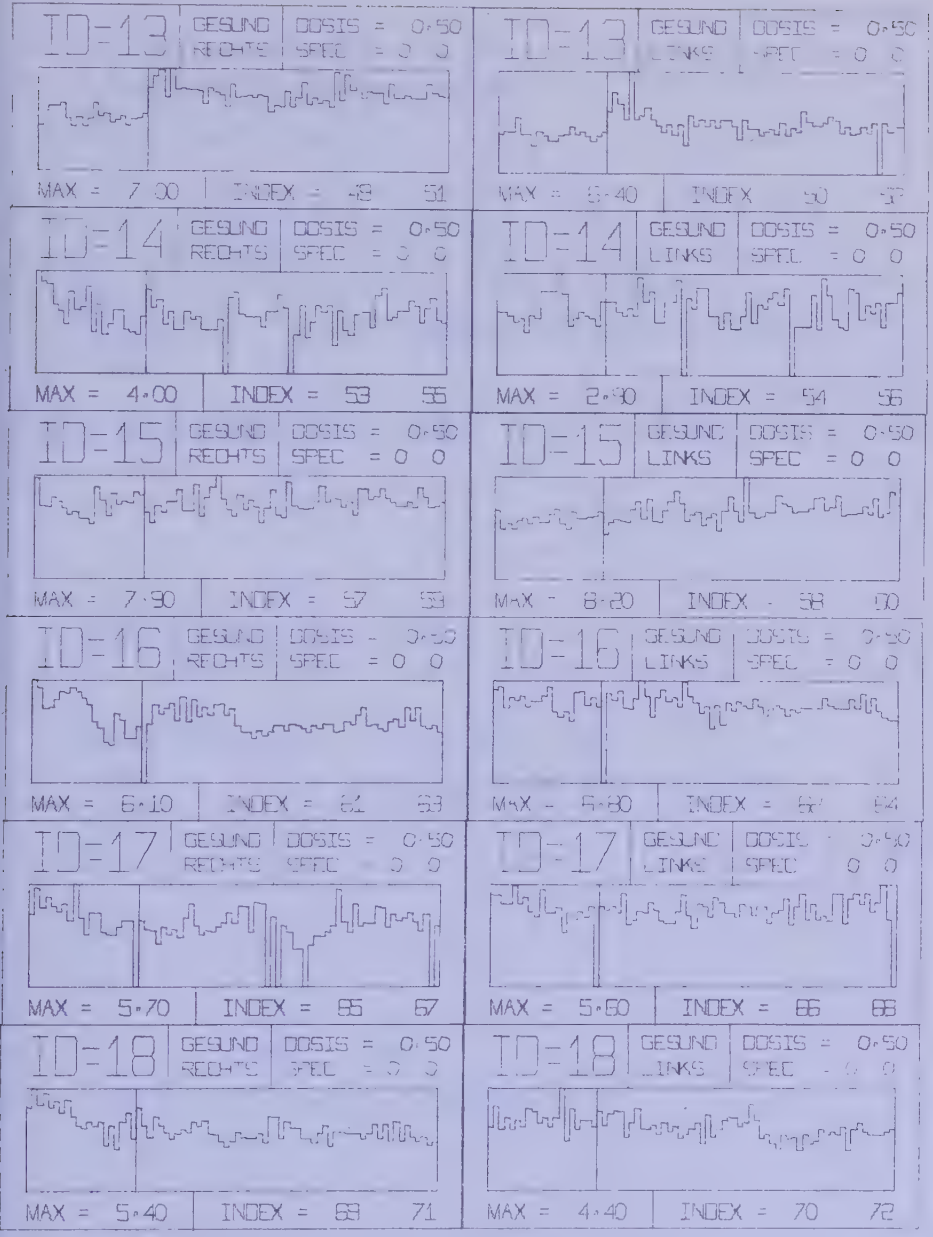
Summenkurven:

Die mittlere Kurve gibt die Summe der Mittelwerte an, die obere Kurve die Mittelwerte plus Standardabweichung, die untere Kurve die Mittelwerte minus Standardabweichung.

Abb.7:Einzelkurven von 20 Gefäßgesunden (ID 1-20)



Fortsetzung Abb.7



Fortsetzung Abb. 7

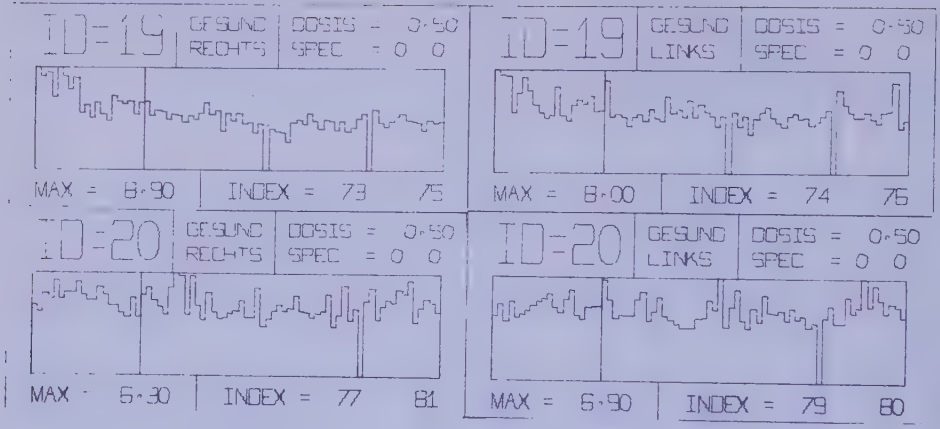
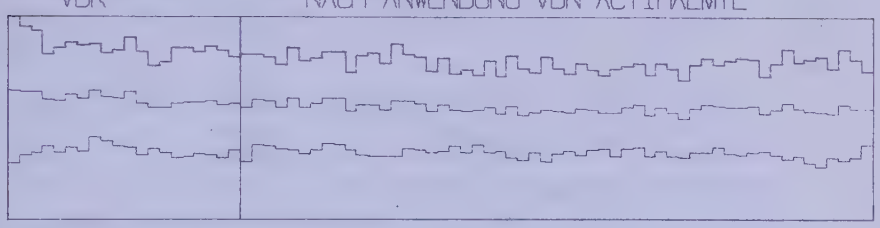


Abb.8: Summenkurven Gefäßgesunder

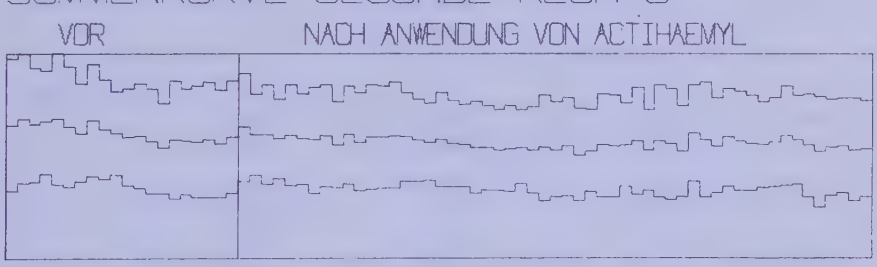
a)



MAX = 5.99

DIE DOSIS BETRUG 0.50 ML/KG.

b)

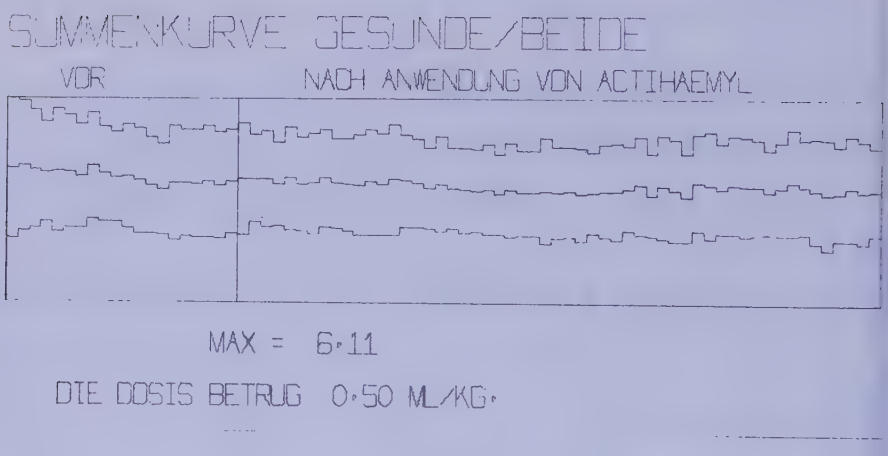


MAX = 6.41

DIE DOSIS BETRUG 0.50 ML/KG.

Fortsetzung Abb.8: Summenkurve Gefäßgesunder

c)



Vergleich der Summenkurven der Messungen:

1. Vor Anwendung mit der 1.Hälfte nach Anwendung von Actihaemyl® (2.-27.Mess.)
2. Vor Anwendung mit der 2.Hälfte nach Anwendung von Actihaemyl® (28.-55.Mess.)
3. Der 1.Hälfte mit der 2.Hälfte nach Anwendung von Actihaemyl®.

Hypothese: Die Mittelwerte der beiden Grundgesamtheiten (von 1., 2.,3.) sind gleich
Signifikanzzahl = o,o5. Freiheitsgrad NF = N1 + N2 - 2 = GT. 30,
Der Wert der T-Verteilung Ć = 1.68

Zu Abb.8a		Mittelwert	Varianz	Stichpr.Umf.	T-Wert
	1.	3.597	1.536	20	o.235
		3.294	1.377	27	
	2.	3.597	1.536	20	o.192
		3.356	1.311	27	
	3.	3.294	1.377	27	o.ooo
		3.356	1.311	27	
Zu Abb.8b					
	1.	3.799	1.747	20	o.4o3
		3.421	1.487	27	
	2.	3.799	1.747	20	o.373
		3.447	1.499	27	
	3.	3.421	1.487	27	o.ooo
		3.447	1.499	27	
Zu Abb.8c					
	1.	3.444	1.351	20	o.198
		3.214	1.270	27	
	2.	3.444	1.351	20	o.135
		3.299	1.o83	27	
	3.	3.214	1.27o	27	o.ooo
		3.299	1.o83	27	

7.1.2 Reaktive Hyperämie

Der bei 20 gefäßgesunden Versuchspersonen gemessene Mittelwert des "peak flow" betrug nach 3 Minuten arterieller Drosselung vor Applikation von Actihaemyl® 27,0 ± 5,6 ml/100 ml/min, 55 Minuten nach Infusion 27,9 ± 5,0 ml/100 ml/min. Die mittlere prozentuale Zunahme des "peak flow" nach Infusion von + 3,3 % ist statistisch nicht signifikant (p 0,05).

Im einzelnen ergab sich folgendes:

Zunahme der Durchblutung (PF) an beiden Beinen	4 Pat.
Abnahme der Durchblutung (PF) an beiden Beinen	6 Pat.
Zunahme an einem, Abnahme am anderen Bein	2 Pat.
Zunahme an einem, Gleichbleiben am anderen Bein	5 Pat.
Abnahme an einem, Gleichbleiben am anderen Bein	2 Pat.
Gleichbleibend an beiden Beinen	1 Pat.
Gesamtzahl	20 Pat.

"First flow" und "peak flow" lagen bei allen Untersuchungen vor und nach Actihaemyl®-Infusion innerhalb der ersten 7 Sek. und waren damit nicht zu trennen. Eine isolierte Darstellung des "first flow" mußte damit ausbleiben.
Über die Verteilung der Einzelwerte des "peak flow" gibt die Abb.10 Auskunft.

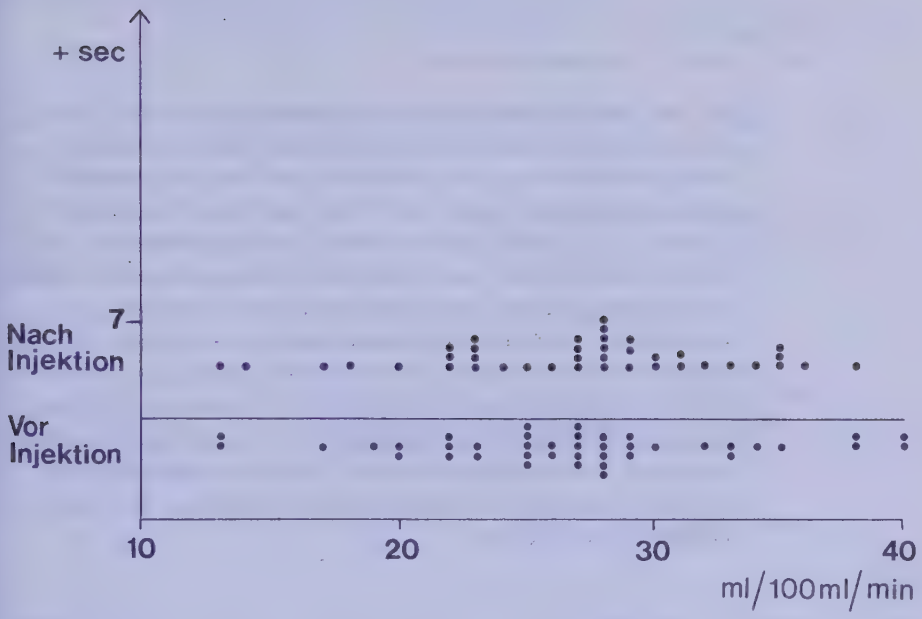


Abb.10: Reaktive Hyperämie vor und nach Infusion von Actihaemyl® bei gesunden Versuchspersonen.

Auf der x-Achse wurde die Durchblutungsgröße in ml/100 ml/min und auf der y-Achse die Zeit aufgetragen.

Zur Veranschaulichung wurden die Werte der reaktiven Hyperämie vor Injektion von den Werten der reaktiven Hyperämie nach Injektion innerhalb der ersten 7 Sekunden zeitlich getrennt.

7.2 Ruhedurchblutung und reaktive Hyperämie bei Patienten mit arteriellen Verschlußkrankheiten

7.2.1 Ruhedurchblutung

Die bei fünf Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit gemessene Ruhedurchblutung im Bereich beider Beine betrug vor Infusion von 5 ml Actihaemyl® Einzelgesamtdosis im Mittel 3,72 ± 0,35 ml/1oo ml/min in der 1.-27.Minute nach Infusion von Actihaemyl® 3,73 ± 0,44 ml/1oo ml/min und in der 28.-55.Minute nach Actihaemyl®-Infusion 3,85 ± 0,46 ml/1oo ml/min (Tab.8). Statistisch sind die Grundgesamtheiten der Werte vor Actihaemyl®-Infusion, der Werte zwischen der 1. und 27.Min. und 28.-55.Min. nach Infusion gleich. Actihaemyl® führt damit bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit in der Dosierung von 5 ml Einzelgesamtdosis zu keiner statistisch signifikanten Änderung der Ruhedurchblutung ($p < 0,05$).

Tab.8

Pat. Nr.	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte vor Injektion	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte 1 - 27 nach Injektion	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte 28 - 55 nach Injektion
21 re	-	-	-
li	2,53 ± 0,28	2,07 ± 0,27	2,05 ± 0,35
22 re	4,73 ± 0,51	5,01 ± 0,47	5,10 ± 0,65
li	4,00 ± 0,51	4,21 ± 0,63	4,59 ± 0,73
23 re	3.61 ± 0,25	3,46 ± 0,35	3,32 ± 0,34
li	3,59 ± 0,23	3,29 ± 0,39	2,79 ± 0.34

Fortsetzung Tab.8

Pat. Nr.			Mittelwert ± Standardabweichung der Werte vor Infusion	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte 1 - 27 nach Infusion	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte 28 - 55 nach Infusion
24	re		1,71 ± 0,30	2,13 ± 0,47	0,00 ± 0,00
	li		2,33 ± 0,23	2,76 ± 0,34	2,60 ± 0,11
26	re	4,37	4,37 ± 0,29	4,51 ± o,48	4,36 ± 0,63
	li		6,61 ± 0,6o	6,1o ± o,63	6,15 ± o,51

Tab.8: Mittelwerte und Standardabweichung der Ruhedurchblutung vor und nach Infusion von Actihaemyl® bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit. Dosierung 5 ml/kg KG

Die bei 20 Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit gemessene Ruhedurchblutung im Bereich beider Beine betrug vor Actihaemyl®-Infusion im Mittel 3,44 ± 0,41 ml/100 ml/min,nach Infusion von 0,25 ml pro kg Körpergewicht in der 1.-27.Minute im Mittel 3,06 ± 0,50 ml/100 ml/min und in der 28.-55.Minute 3,4 ± 0,45 ml/100 ml/min. (Tab. 9). Statistisch sind die Grundgesamtheiten der Werte vor Actihaemyl®-Infusion, der Werte zwischen der 1.-27.Minute und 28.-55.Minute nach Infusion gleich. Actihaemyl® führt damit bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit in einer Dosierung von o,25 ml/kg KG zu keiner signifikanten Änderung der Ruhedurchblutung ($p < 0,05$).

Tab.9

Pat. Nr.	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte vor Infusion	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte 1 - 27 nach Infusion	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte 28 - 55 nach Infusion
21 re	-	-	-
li	2,69 ± 0,21	2,84 ± 0,27	2,76 ± 0,24
23 re	33,6 ± 0,31	3,63 ± 0,37	3,54 ± 0,28
li	3,68 ± 0,41	3,79 ± 0,49	3,46 ± 0,34
24 re	1,76 ± 0,34	1,73 ± 0,27	1,49 ± 0,27
li	2,56 ± 0,53	2,75 ± 0,47	3,32 ± 0,33
25 re	2,12 ± 0,34	2,60 ± 0,35	2,89 ± 0,21
li	2,40 ± 0,21	2,63 ± 0,27	2,51 ± 0,29
27 re	4,95 ± 0,40	5,05 ± 0,43	5,30 ± 0,84
li	3,91 ± 0,49	4,52 ± 0,44	4,69 ± 0,62
28 re	2,16 ± 0,28	1,93 ± 0,46	1,85 ± 0,46
li	3,07 ± 0,47	3,15 ± 0,84	2,55 ± 0,55
29 re	3,12 ± 0,36	2,91 ± 0,30	3,27 ± 0,35
li	2,78 ± 0,20	2,72 ± 0,25	2,62 ± 0,25
30 re	3,55 ± 0,42	3,82 ± 0,58	3,88 ± 0,46
li	4,89 ± 0,61	4,81 ± 1,00	5,28 ± 0,92
31 re	1,60 ± 0,27	2,31 ± 0,44	2,11 ± 0,27
li	1,68 ± 0,33	2,09 ± 0,23	2,09 ± 0,21
32 re	4,53 ± 0,56	3,52 ± 0,70	3,08 ± 0,54
li	2,10 ± 0,32	2,06 ± 0,37	1,73 ± 0,30

N 15-27

Fortsetzung Tabelle 9

Pat. Nr.	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte vor Infusion	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte 1 - 27 nach Infusion	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte 28 - 55 nach Infusion
33 re	2,68 ± 0,36	2,45 ± 0,5o	2,46 ± 0,41
li	2,88 ± 0,54	3,32 ± 0,67	3,42 ± 0,73
34 re	2,28 ± 0,26	2,13 ± 0,43	2,02 ± 0,37
li	2,44 ± 0,32	2,18 ± 0,49	2,22 ± 0,33
35 re	2,60 ± 0,23	2,60 ± 0,46	3,66 ± 0,89
li	3,49 ± 0,40	3,24 ± 0,71	3,32 ± 0,54
36 re	0,96 ± 0,21	0,97 ± 0,24	0,72 ± 0,18
li	5,83 ± 0,71	5,46 ± 0,66	5,15 ± 0,63
37 re	3,22 ± 0,27	4,02 ± 0,51	3,74 ± 0,32
li	2,91 ± 0,69	3,49 ± 0,60	3,49 ± 0,47
38 re	1,59 ± 0,28	2,14 ± 0,48	1,84 ± 0,46
li	2,15 ± 0,43	3,39 ± 0,80	3,32 ± 0,55
39 re	6,48 ± 0,78	6,49 ± 0,91	6,18 ± 0,76
li	5,89 ± 1,14	5,39 ± 0,91	4,46 ± 0,55
40 re	3,38 ± 0,52	3,83 ± 0,42	3,83 ± 0,47
li	4,84 ± 0,40	4,99 ± 0,47	5,01 ± 0,39

N = 15-27

Tab.9: Mittelwerte und Standardabweichungen der Ruhedurchblutung vor und nach Injektion von Actihaemyl® bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit. Dosierung o,25 ml/kg Körpergewicht.

Die bei 18 Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit gemessene Ruhedurchblutung im Bereich beider Beine betrug vor Actihaemyl®-Infusion im Mittel 3,47 ± 0,38 ml/100 ml/min, in der 1.-27.Minute nach Infusion von 0,5 ml / kg KG im Mittel 3,72 ± 0,53 ml/100 ml/min und in der 28.-55.Minute nach Infusion 3,57 ± 0,47 ml/100 ml/min (Tab.10). Statistisch sind die Grundgesamtheiten der Werte vor Actihaemyl®-Infusion, der Werte zwischen der 1.bis 27.Minute und 28.-55.Minute nach Infusion gleich. Actihaemyl® führt damit in einer Dosis von 0,5 ml/kg KG bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit zu keiner statistisch signifikanten Änderung der Ruhedurchblutung ($p < 0,0$

Tab.10

Pat. Nr.	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte vor Infusion	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte 1 - 27 nach Infusion	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte 28 - 55 nach Infusion
21 re	-	-	-
li	1,35 ± 0,12	1,64 ± 0,34	1,55 ± 0,17
22 re	4,44 ± 0,40	4,60 ± 0,75	4,66 ± 0,54
li	4,43 ± 0,58	4,02 ± 0,64	4,24 ± 0,50
23 re	3,84 ± 0,31	3,80 ± 0,44	3,33 ± 0,38
li	3,49 ± 0,36	3,21 ± 0,43	3,13 ± 0,42
24 re	1,78 ± 0,18	2,53 ± 0,29	2,42 ± 0,24
li	2,03 ± 0,38	2,13 ± 0,27	2,17 ± 0,27
26 re	4,24 ± 0,32	4,64 ± 0,63	5,03 ± 0,75
li	4,49 ± 0,43	5.04 ± 0,81	5,75 ± 0,93
27 re	4,41 ± 0,53	4,24 ± 0,66	4.00 ± 0,54
li	5.27 ± 0,43	5,98 ± 0,85	5,71 ± 0,71
28 re	3,22 ± 0,48	3,98 ± 0,95	3,53 ± 0,43
li	2,76 ± 0,35	3,24 ± 0,55	2,86 ± 0,49

Fortsetzung Tab.10

Pat. Nr.	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte vor Infusion	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte 1 - 27 nach Infusion	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte 28 - 55 nach Infusion
29 re	2,51 ± 0,23	2,50 ± 0,64	2,68 ± 0,31
li	2,25 ± 0,38	3,22 ± 0,42	3,50 ± 0,40
30 re	3,16 ± 0,35	3,18 ± 0,52	3,17 ± 0,38
li	4,91 ± 0,39	5,44 ± 0,50	5,04 ± 0,50
31 re	3,58 ± 0,35	3,59 ± 0,26	3,84 ± 0,39
li	3,29 ± 0,42	2,99 ± 0,34	3,38 ± 0,31
32 re	5,27 ± 0,40	5,23 ± 0,98	4,39 ± 0,48
li	2,45 ± 0,39	2,18 ± 0,38	1,74 ± 0,35
33 re	3,26 ± 0,62	2,45 ± 0,41	2,78 ± 0,56
li	3,67 ± 0,55	3,21 ± 0,58	3,78 ± 0,67
34 re	2,69 ± 0,32	3,03 ± 0,51	3,24 ± 0,54
li	2,95 ± 0,29	2,81 ± 0,62	2,85 ± 0,93
35 re	2,45 ± 0,18	2,76 ± 0,19	2,48 ± 0,22
li	3,45 ± 0,29	3,44 ± 0,52	2,95 ± 0,42
37 re	3,60 ± 0,59	4,07 ± 0,70	4,22 ± 0,67
li	4,95 ± 0,60	4,33 ± 0,54	4,27 ± 0,30
38 re	2,09 ± 0,21	2,11 ± 0,18	2,38 ± 0,28
li	2,37 ± 0,23	2,52 ± 0,34	2,52 ± 0,35
39 re	6,06 ± 0.65	5,70 ± 0,90	5,12 ± 0,71
li	3,78 ± 0,55	3,25 ± 0,44	3,08 ± 0,54

Fortsetzung Tab.10

Pat. Nr.	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte vor Infusion	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte 1 - 27 nach Infusion	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte 28 - 55 nach Infusion
40 re	3,88 ± 0,39	4,44 ± 0,68	4,45 ± 0,5o
li	5,40 ± 0,31	5,87 ± 0,33	5,76 ± 0,43

N = 15 - 27

Tab.10: Mittelwerte und Standardabweichung der Ruhedurchblutung vor und nach Infusion von Actihaemyl® bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit. Dosierung 0,50 ml / kg Körpergewicht.

Die bei 14 Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit gemessene Ruhedurchblutung im Bereich beider Beine betrug vor Actihaemyl®-Infusion in der Dosierung von 1 ml/kg KG im Mittel 3,8 ± 0,48 ml/100 ml/min, in der 1.-27.Minute nach Infusion 3,28 ± 0,53 ml/100 ml/min und in der 28.-55.Minute nach Infusion 3,68 ± 0,51 ml/100 ml/min (Tab.11). Statistisch sind die Grundgesamtheiten der Werte vor Actihaemyl®-Infusion, der Werte zwischen der 1.-27.Minute und 28.-55.Minute nach Infusion gleich. Actihaemyl® führt damit bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit in einer Dosierung von 1 ml/kg Körpergewicht zu keiner statistisch signifikanten Änderung der Ruhedurchblutung ($p < 0,05$).

Tab.11

Pat. Nr.	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte vor Infusion	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte 1- 27 nach Infusion	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte 27 - 55 Infusion
25 re	2,01 ± 0,31	2,15 ± 0,42	2,42 ± 0,18
li	2,14 ± 0,25	1,91 ± 0,24	1,89 ± 0,35
27 re	4,00 ± 0,43	3,89 ± 0,65	4,55 ± 1,13
li	4,99 ± 0,42	6,23 ± 0,77	7,24 ± 0,94
28 re	2,19 ± 0,35	2,51 ± 0,42	2,31 ± 0,67
li	2,56 ± 0,48	2,21 ± 0,42	2,23 ± 0,54
29 re	4,90 ± 0,84	4,72 ± 0,55	4,90 ± 0,85
li	2,39 ± 0,51	3,56 ± 0,75	4,34 ± 0,43
30 re	3,08 ± 0,31	3,01 ± 0,35	3,21 ± 0,4o
li	4,77 ± 0,61	5,00 ± 0,79	5,16 ± 0,52
31 re	1,41 ± 0,17	1,33 ± 0,23	1,22 ± 0,20
li	1,84 ± 0,33	1,55 ± 0,33	1,44 ± 0,34
32 re	4,36 ± 0,60	3,59 ± 0,57	3,21 ± 0,46
li	3,04 ± 0,69	2,09 ± 0,37	2,07 ± 0,48
33 re	3,07 ± 0,39	2,75 ± 0,50	2,54 ± 0,32
li	3,08 ± 0,41	3,29 ± 0,62	2,97 ± 0,48
34 re	2,44 ± 0,48	3,o9 ± 0,70	3,95 ± 0,62
li	2,40 ± 0,53	3,05 ± 0,62	2,98 ± 0,48
35 re	3,34 ± 0,38	3,31 ± 0,35	3,02 ± 0,47
li	4,29 ± 0,49	4,86 ± 0,64	4,87 ± 0,72

N = 15 - 27

Fortsetzung Tab. 11

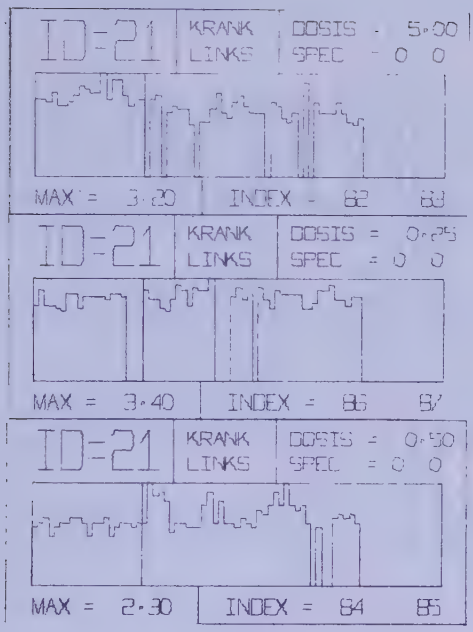
Pat. Nr.	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte vor Infusion	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte 1 - 27 nach Infusion	Mittelwert ± Standardabweichung der Werte 28 - 55 nach Infusion
36 re	0,90 ± 0,22	0,63 ± 0,24	0,49 ± 0,15
li	5,41 ± 1,04	4,88 ± 1,05	4,69 ± 0,65
37 re	3,05 ± 0,42	2,69 ± 0,26	2,46 ± 0,31
li	3,28 ± 0,73	3,26 ± 0,62	3,26 ± 0,61
39 re	5,07 ± 0,59	4,73 ± 0,80	4,54 ± 0,66
li	3,54 ± 0,63	3,23 ± 0,45	2,83 ± 0,41
40 re	3,82 ± 0,49	4,78 ± 0,63	4,26 ± 0,45
li	5,51 ± 0,31	5,65 ± 0,47	5,29 ± 0,45

N = 15 - 27

Tab.11: Mittelwerte und Standardabweichung der Ruhedurchblutung vor und nach Infusion von Actihaemyl® bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit. Dosierung 1,0 ml/kg Körpergewicht.

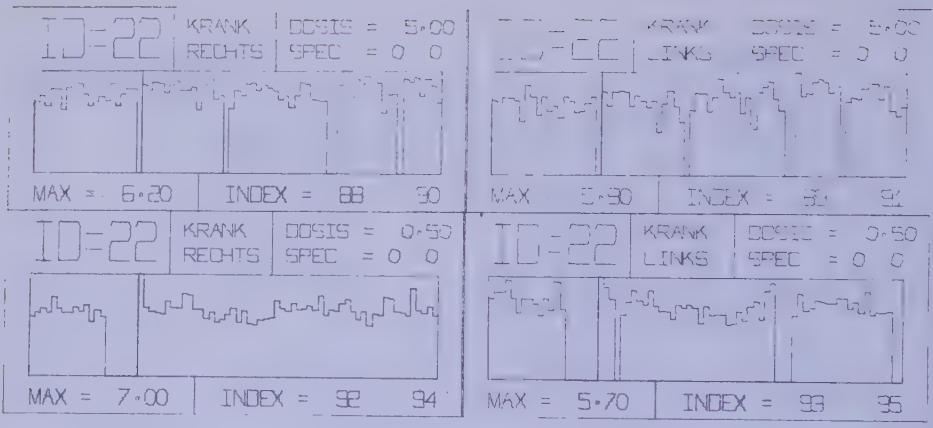
Ebenso wie bei den gesunden Versuchspersonen ist bei den Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit der Ablauf jeder Untersuchung in Plotts dargestellt (Abb.1
Es wurde die angiologische Diagnose für jeden Patienten hi
zugefügt. Für jede Dosierung ist eine Summenkurve aller We
te beider Beine, aller Werte der schwerer erkrankten Extre
tät und alle Werte der leichter erkrankten bzw. gesunden Extremität abgebildet (Abb.12 - 14).

Patient 21 Amputation rechts



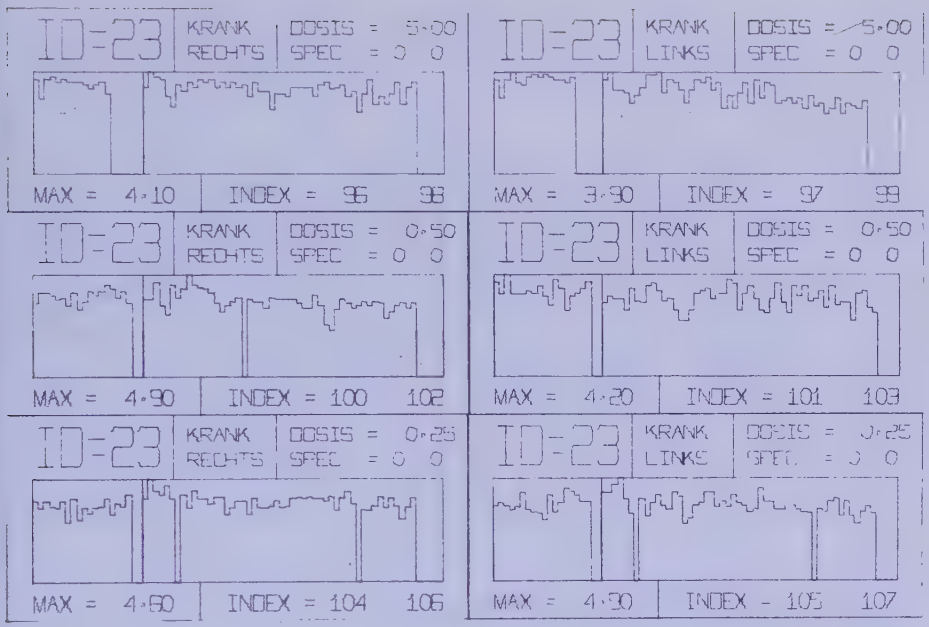
Angiologische Diagnose: **Stenose der Arteria iliaca links**
Amputation rechts
(Stadium II/IV FONTAINE)

Abb.11



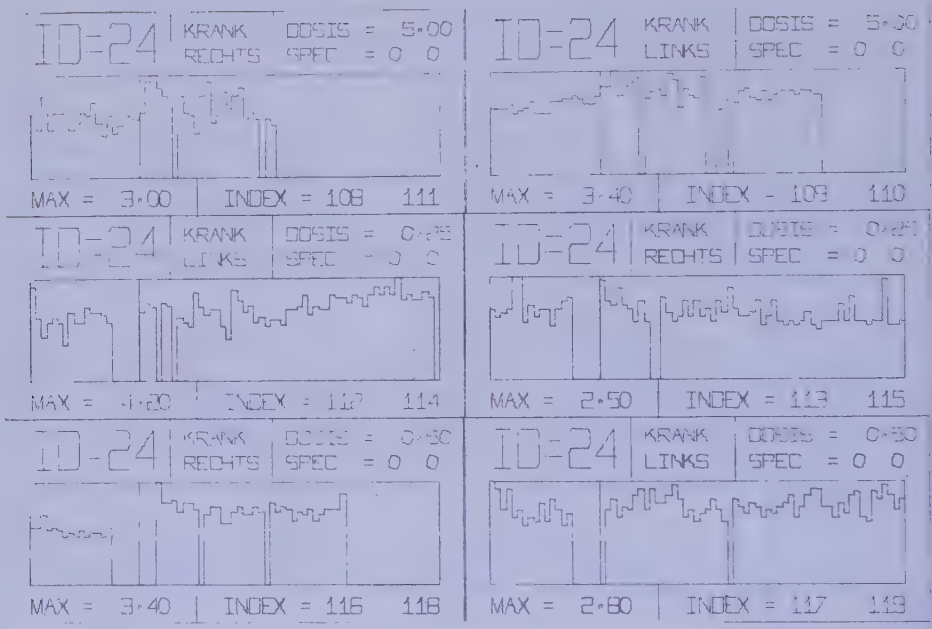
Angiologische Diagnose: Femoralarterienstenose
(FONTAINE II)

Abb.11



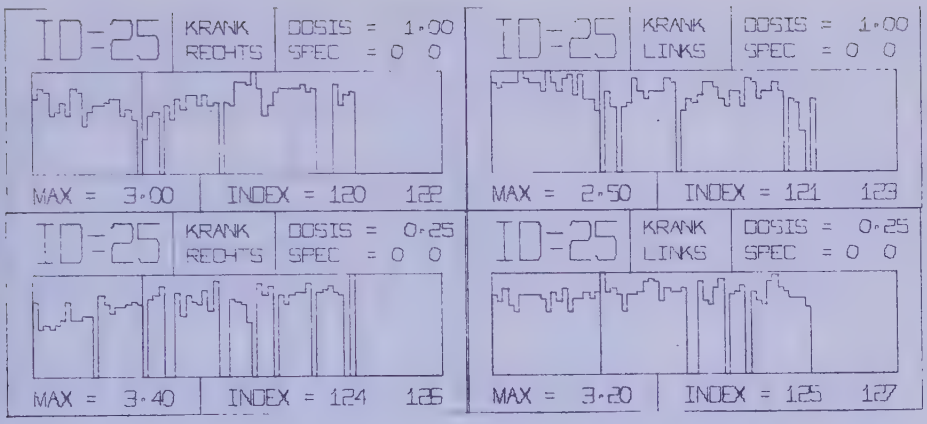
Angiologische Diagnose: Unterschenkelgefäßverschlüsse re. (FONTAINE II)

Abb.11



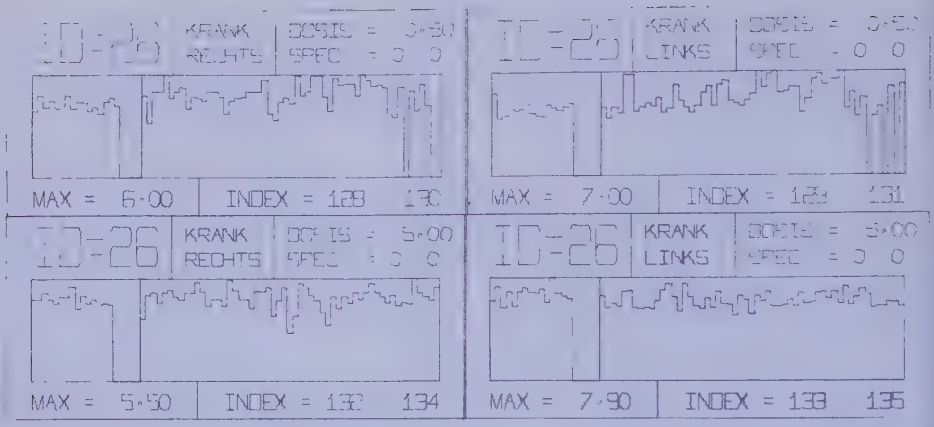
Angiologische Diagnose: Femoralarterienstenose links
(FONTAINE II)

Abb.11



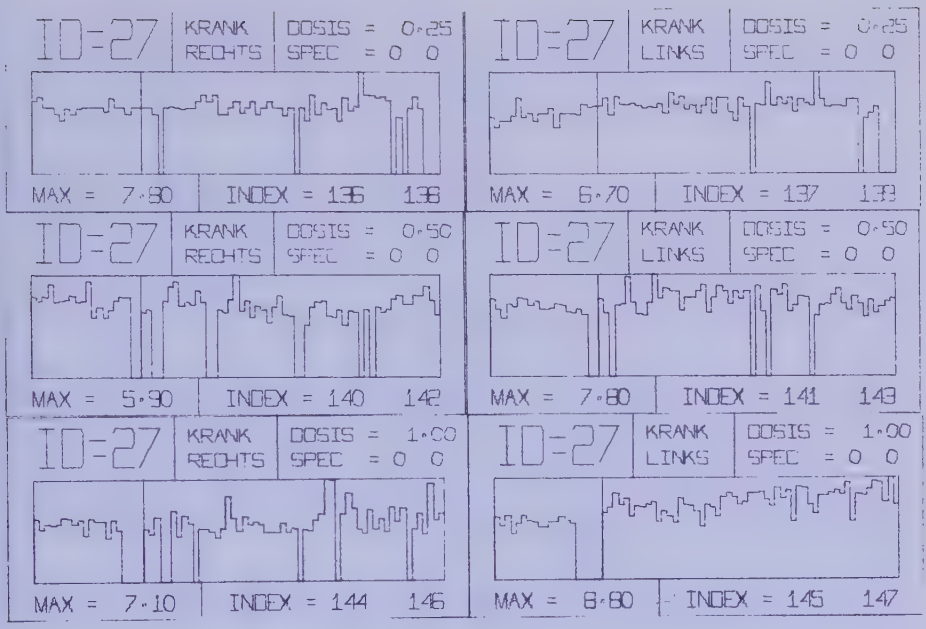
Angiologische Diagnose: **Femoralarterienverschluß re.**
Beckenarterienstenose li.
(FONTAINE II)

Abb.11



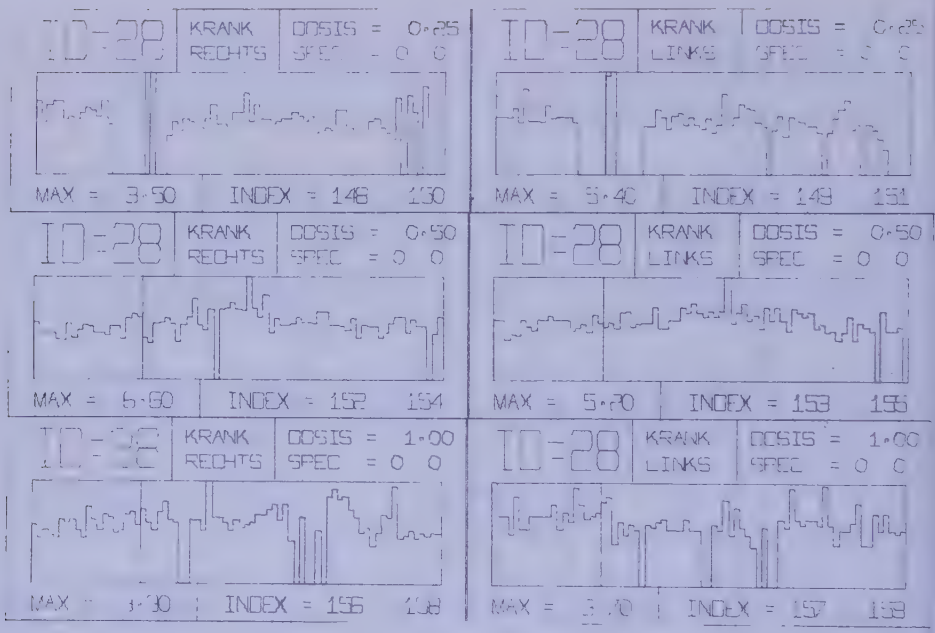
Angiologische Diagnose: Beckenarterienstenose li.
(FONTAINE II)

Abb.11



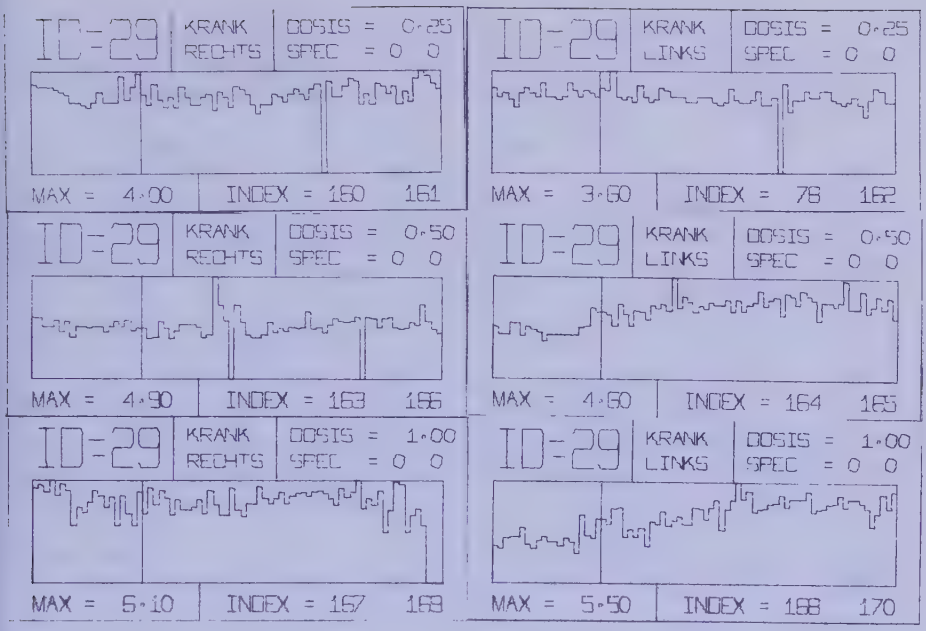
Angiologische Diagnose: Femoralarterienstenose li.
Unterschenkelgefäßverschlüsse re.
(FONTAINE II/IV)

Abb.11



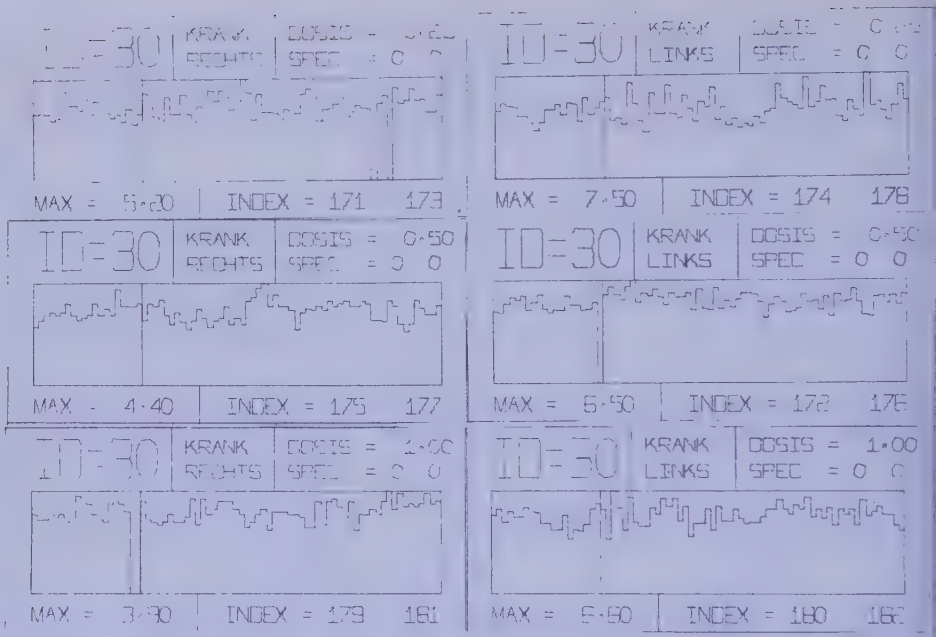
Angiologische Diagnose: Femoralarterienstenose li.
(FONTAINE III)

Abb.11



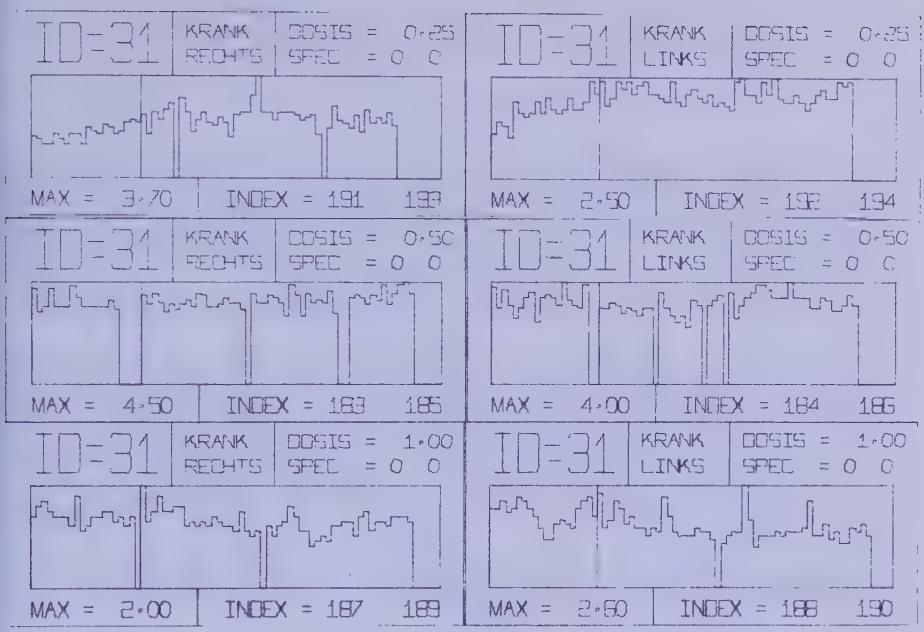
Angiologische Diagnose: Femoralarterienstenose re.
(FONTAINE II)

Abb.11



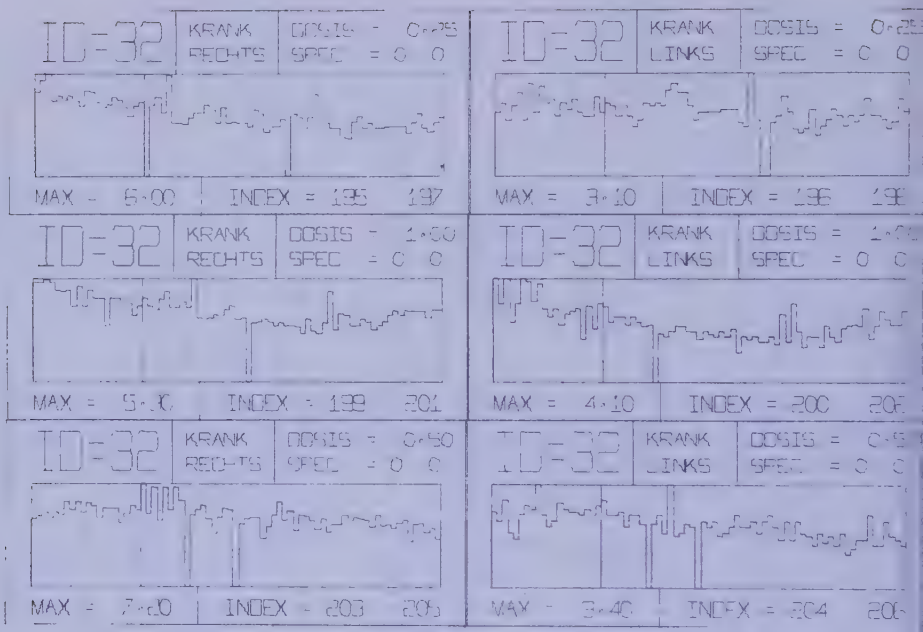
Angiologische Diagnose: Femoralarterienstenose li.
(FONTAINE II)

Abb.11



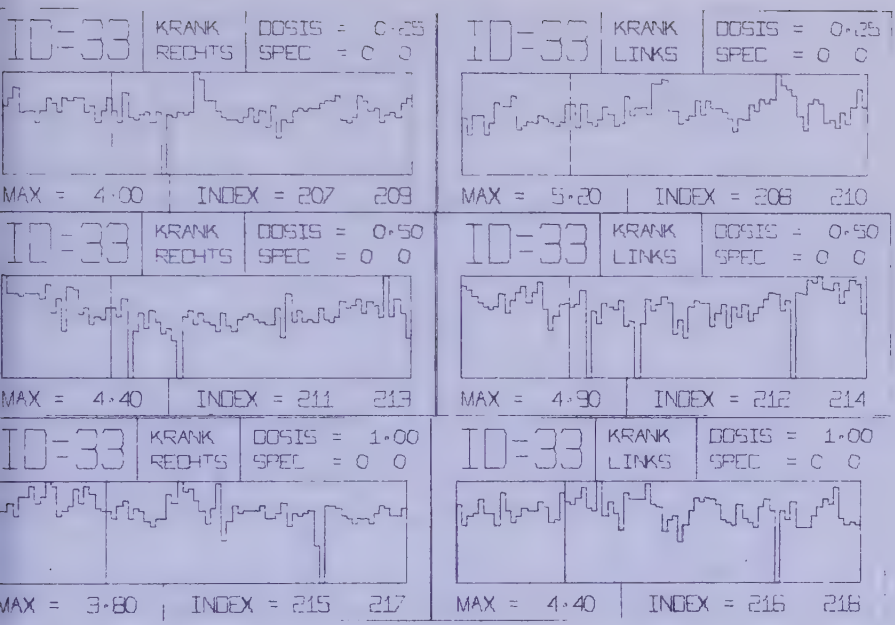
Angiologische Diagnose: **Femoralarterienstenose li.**
Zustand nach Desobliteration
vor 3 Jahren
(FONTAINE II)

Abb.11



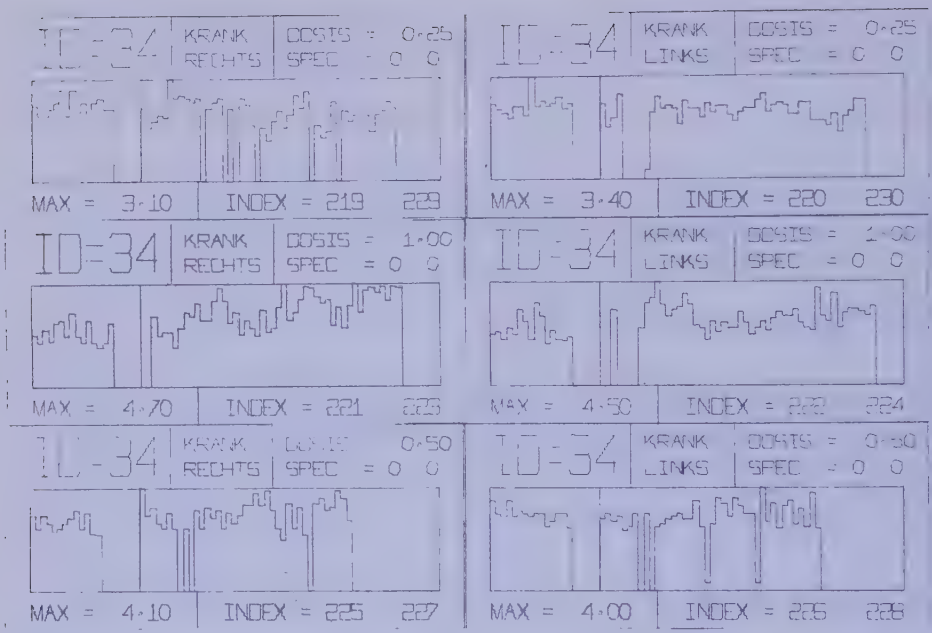
Angiologische Diagnose: Unterschenkelgefäßverschlüsse re.
(FONTAINE II)

Abb.11



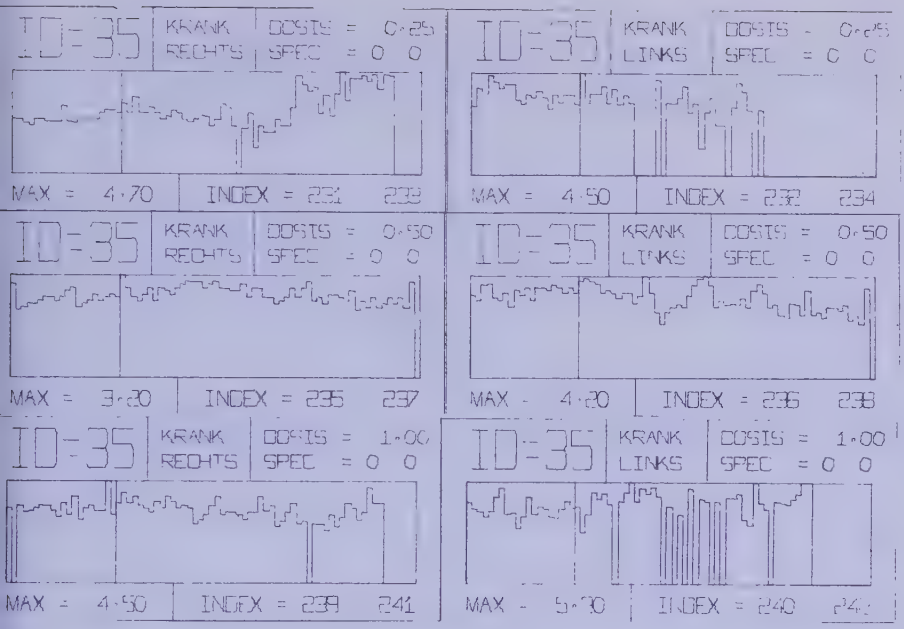
Angiologische Diagnose: **Beckenarterienstenose re.**
Femoralarterienstenose li.
(FONTAINE II)

Abb.11



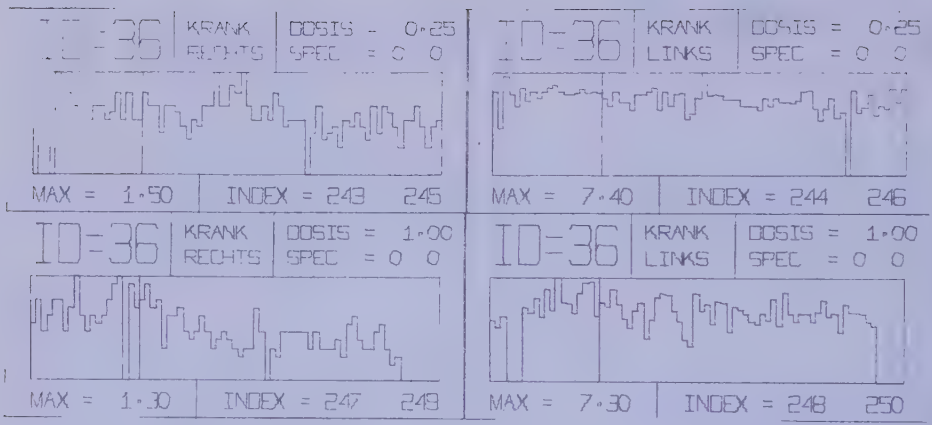
Angiologische Diagnose: Beckenarterienstenose,
Femoralarterienverschluß re.
Femoralarterienstenose li.
(FONTAINE II)

Abb.11



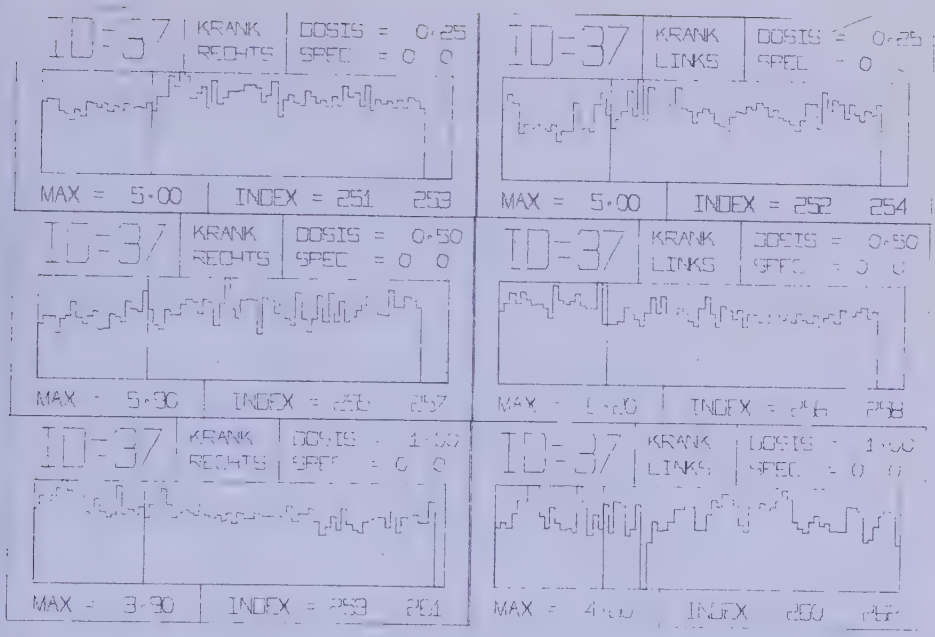
Angiologische Diagnose: Beckenarterienstenose re.
Zustand nach axillo-femoralem Bypass links, Verschluß der Unterschenkelgefäße li.
(FONTAINE II)

Abb.11



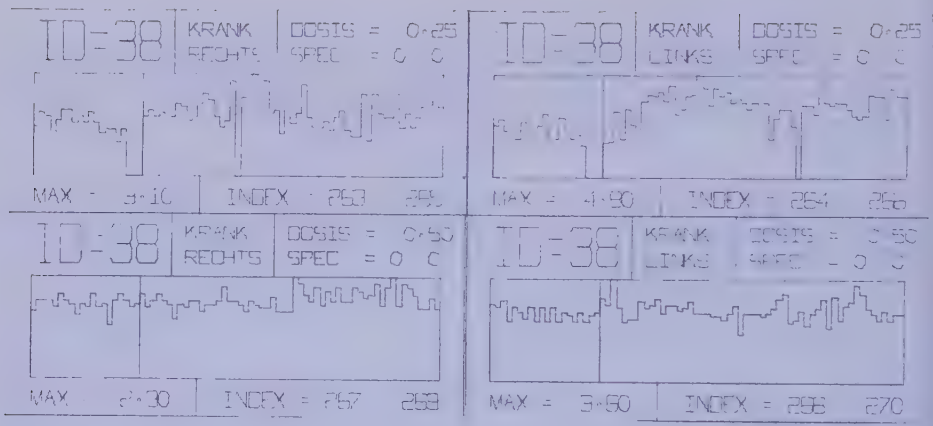
Angiologische Diagnose: Femoralarterienverschluß bds.
(FONTAINE II)

Abb. 11



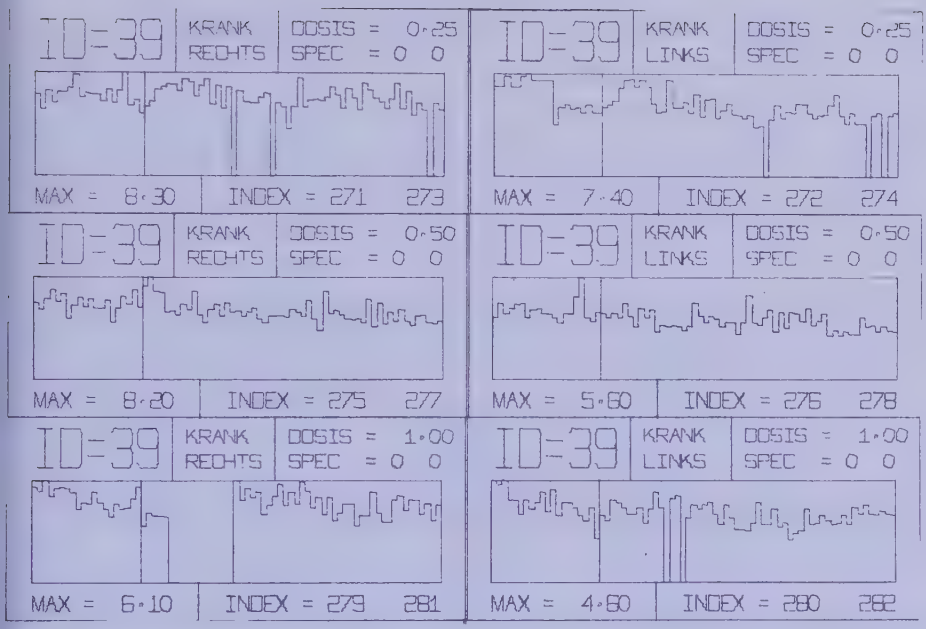
Angiologische Diagnose: Femoralarterienverschluß re.
Femoralarterienverschluß li.
Zustand nach Vena-Saphena-Bypass li.
Endangiitis obliterans
(FONTAINE III/IV)

Abb.11



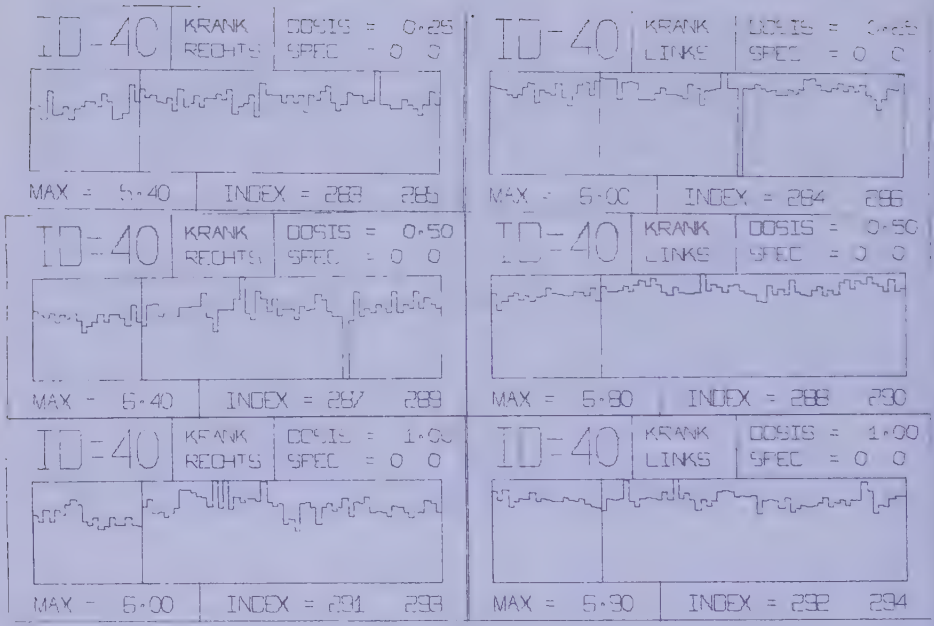
Angiologische Diagnose: Femoralarterienverschluß re.
Beckenarterienstenose li.
(FONTAINE II)

Abb. 11



Angiologische Diagnose: Unterschenkelgefäßverschlüsse li.
(FONTAINE II)

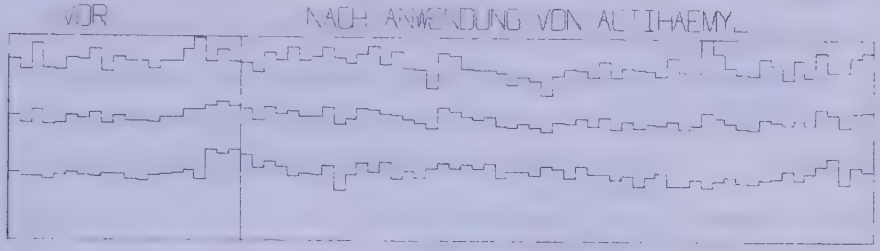
Abb.11



Angiologische Diagnose: Femoralarterienstenose re.
(FONTAINE II)

Abb.11

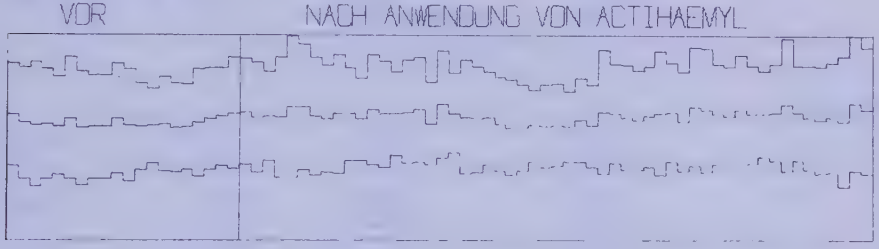
SUMMENKURVE KRANKE/BESSER



MAX = 5.57

DIE DOSIS BETRUG 0.25 ML/KG.

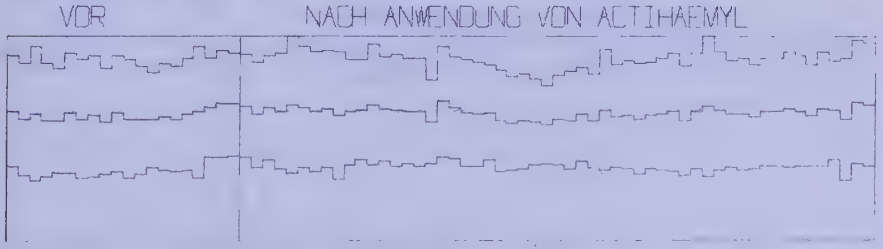
SUMMENKURVE KRANKE/SCHLECHTER



MAX = 5.13

DIE DOSIS BETRUG 0.25 ML/KG.

SUMMENKURVE KRANKE/BEIDE



MAX = 5.17

DIE DOSIS BETRUG 0.25 ML/KG.

Test der Messungen (Summenkurve) vor und nach Anwendung von Actihaemyl®

t-Test (STUDENT)

Vergleich der Summenkurve der Messungen:

1. vor Anwendung mit der 1.Hälfte nach Anwendung von Actihaemyl® (2.-27.Messung)
2. vor Anwendung mit der 2.Hälfte nach Anwendung von Actihaemyl® (28.-55.Messung),
3. der 1.Hälfte mit der 2.Hälfte nach Anwendung von Actihaemyl

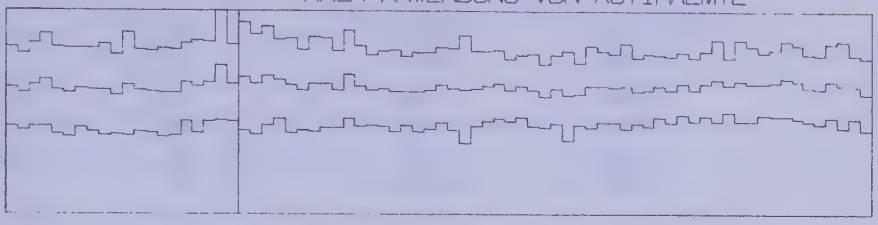
Hypothese: Die Mittelwerte der beiden Grundgesamtheiten (von 1.,2.,3. sind gleich.

Signifikanzzahl = o,o5. Freiheitsgrad NF = N1 + N2 - 2 = GT. 3o,Wert der T-Verteilung C = 168.

		Mittelwert	Varianz	Stichpr. Umf.	T-Wert
zu 12a)					
	1.	3.19o	1.396	20	o.423
		2.894	1.o21	27	
	2.	3.19o	1.396	20	o.o91
		3.271	1.585	27	
	3.	2.894	1.o21	27	o.ooo
		3.271	1.585	27	
zu 12b)					
	1.	3.7o9	1.199	20	o.6o9
		3.264	1.276	27	
	2.	3.7o9	1.199	20	o.141
		3.587	1.625	27	
	3.	3.264	1.276	27	o.ooo
		3.587	1.625	27	
zu 12c)					
	1.	3.449	1.297	20	o.548
		3.o61	1.139	27	
	2.	3.449	1.297	20	o.o11
		3.439	1.556	27	
	3.	3.o61	1.139	27	o.ooo
		3.439	1.556	27	

SUMMENKURVE KRANKE/BESSER

VOR NACH ANWENDUNG VON ACTIHAEMYL

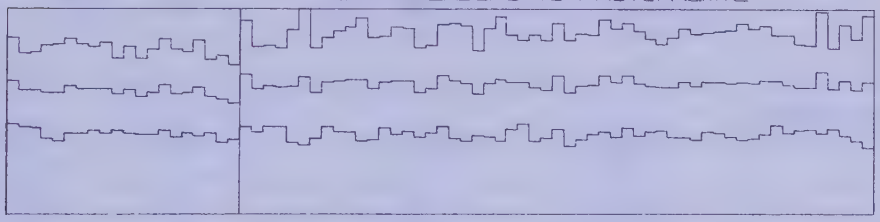


MAX = 6·13

DIE DOSIS BETRUG 0·50 ML/KG·

SUMMENKURVE KRANKE/SCHLECHTER

VOR NACH ANWENDUNG VON ACTIHAEMYL

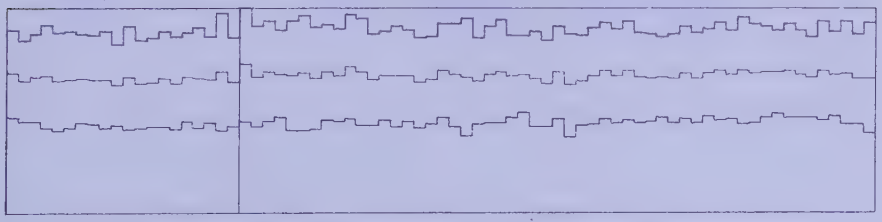


MAX = 5·44

DIE DOSIS BETRUG 0·50 ML/KG·

SUMMENKURVE KRANKE/BEIDE

VOR NACH ANWENDUNG VON ACTIHAEMYL



MAX = 5·43

DIE DOSIS BETRUG 0·50 ML/KG·

Zu Abb.13 a)

	Mittelwert	Varianz	Stichpr.Umf.	T-Wert
1.	3.969	1.143	20	o.19o
	3.788	1.o25	27	
2.	3.969	1.143	20	o.327
	3.644	1.1o2	27	
3.	3.788	1.o25	27	o.ooo
	3.644	1.1o2	27	

Zu Abb.13 b

1	2.969	o.993	20	o.962
	3.672	1.398	27	
2.	2.969	o.993	20	o.639
	3.527	1.761	27	
3.	3.672	1.398	27	o.ooo
	3.527	1.761	27	

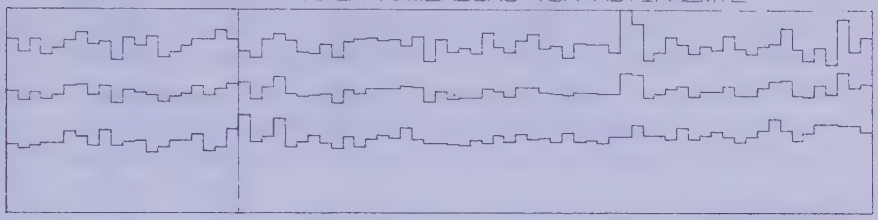
Zu Abb.13 c

1.	3.469	1.161	20	o.244
	3.728	1.215	27	
2.	3.469	1.161	20	o.o92
	3.579	1.465	27	
3.	3.728	1.215	27	o.ooo
	3.579	1.465	27	

a)

SUMMENKURVE KRANKE/BESSER

VOR NACH ANWENDUNG VON ACTIHAEMYL



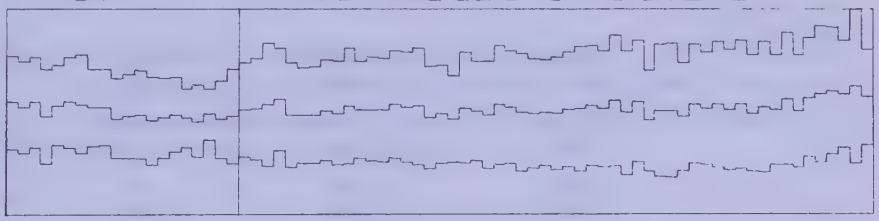
MAX = 5.88

DIE DOSIS BETRUG 1.00 ML/KG.

b)

SUMMENKURVE KRANKE/SCHLECHTER

VOR NACH ANWENDUNG VON ACTIHAEMYL



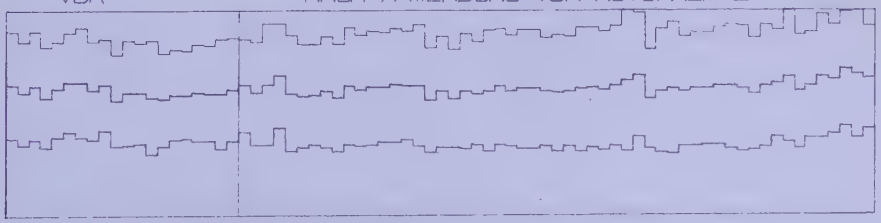
MAX = 6.31

DIE DOSIS BETRUG 1.00 ML/KG.

c)

SUMMENKURVE KRANKE/BEIDE

VOR NACH ANWENDUNG VON ACTIHAEMYL



MAX = 5.48

DIE DOSIS BETRUG 1.00 ML/KG.

Zu Abb.14 a)	Mittelwert	Varianz	Stichpr.Umf.	T-Wert
1.	3.739	1.298	20	o.233
	3.461	1.374	27	
2.	3.739	1.298	20	o.oo3
	3.744	1.358	27	
3.	3.461	1.374	27	o.ooo
	3.744	o.358	27	
Zu Abb.14 b)				
1.	3.o45	1.441	20	o.o65
	3.1o7	1.734	27	
2.	3.o45	1.441	20	o.663
	3.614	1.478	27	
3.	3.1o7	1.734	27	o.ooo
	3.614	1.478	27	
Zu Abb.14 c)				
1.	3.376	1.387	20	o.o74
	3.277	1.552	27	
2.	3.376	1.387	20	o.255
	3.687	1.364	27	
3.	3.277	1.552	27	o.oo
	3.687	1.364	27	

7.2.2 Reaktive Hyperämie

Bei 12 Patienten wurde 55 Minuten nach Actihaemyl® - Infusion von 0,25 ml/kg Körpergewicht, 0,5 ml/kg/Körpergewicht, 1 ml/kg Körpergewicht die reaktive Hyperämie bestimmt. Dabei zeigt sich, daß die vergleichbaren Werte für alle Gruppen innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite liegen: Es kann also kein signifikanter dosisabhängiger Effekt gefunden werden.

Innerhalb dieser Schwankungsbreite läßt sich ein höherer Wert des "first flow" und des "peak flow" bei verlängerter "peak flow time" für die Dosis von 0,5 ml/kg Körpergewicht Actihaemyl® feststellen. Die Dosis 1 ml /kg Körpergewicht zeigt eine Steigerung gegenüber der Dosis 0,25 ml/kg Körpergewicht, nicht aber gegenüber der Dosis von 0,5 ml/kg Körpergewicht (Tab.12).

Die graphische Darstellung aller Einzelwerte (Abb.15) zeigt allerdings, daß es nicht möglich ist, aus diesen Steigerungen eine Tendenz abzulesen, sondern daß die Änderungen innerhalb der Fehlerbreite liegen.

Tab.12

Pat. Nr.	1/4 ml/kg Körperg.			1/2 ml/kg Körperg.			1 ml/kg Körpergew.		
	FF	PF	PFT Sec	FF	PF	PFT Sec	FF	PF	PFT Sec
27 re	5,2	7,6	7,0	5,6	7,5	7,0	5,2	7,6	7,0
li	4,5	8,0	14,0	4,7	8,0	21,0	4,5	10,0	21,0
28 re	3,0	4,5	7,0	7,5	9,0	7,0	3,0	6,0	7,0
li	3,0	4,8	21,0	2,0	5,0	21,0	3,0	5,0	21,0
29 re	8,8	9,2	7,0	6,0	8,5	7,0	4,5	10,4	14,0
li	16,5	16,5	0,0	16,5	16,5	0,0	12,0	12,0	0,0
30 re	19,0	19,0	0,0	16,5	16,5	0,0	21,0	21,0	0,0
li	7,5	9,0	7,0	9,0	11,0	7,o	7,5	12,0	7,0
31 re	5,7	5,7	0,0	6,5	6,5	0,0	6,0	6,0	0,0
li	4,0	4,0	0,0	3,1	4,0	0,0	3,7	3,7	0,0
32 re	22,0	22,0	0,0	26,0	26,0	0,0	19,0	19,0	0,0
li	15,0	15,0	0,0	16,0	16,0	0,0	12,5	12,3	0,0
33 re	1,5	6,0	14,0	1,5	4,5	14,0	1,5	5,0	28,0
li	10,5	10,5	0,0	9,0	9,0	0,0	4,5	7,0	21,0
34 re	4,5	4,5	0,0	7,0	7,0	0,0	8,0	8,0	0,0
li	8,5	8,5	0,0	10,5	10,5	0,0	13,0	13,0	0,0
35 re	6,0	6,0	0,0	12,0	12,0	0,0	14,0	14,0	0,0
li	5,3	5,3	0,0	10,5	10,5	0,0	13,0	13,0	0,0
37 re	2,3	6,5	21,0	2,0	7,5	21,0	1,7	4,3	21,0
li	1,7	6,0	21,0	2,0	6,0	21,0	1,5	5,7	21,0
39 re	22,0	22,0	0,0	22,0	22,0	0,0	26,0	26,0	0,0
li	13,0	13,0	0,0	19,0	19,0	0,0	16,0	16,0	0,0

at. r.	1/4 mg/kg Körpergew.			1/2 ml/kg Körpergew.			1 ml/kg Körpergew.		
	FF	PF	PFT sec	FF	PF	PFT sec	FF	PF	PFT se
O re	5,7	14,5	7,0	4.6	8.5	21.0	3,0	10.5	7,0
li	5,5	6,2	14,0	12.0	15,0	7,0	4,0	17.0	14.0
	8,3±6,2	9,7±5,5	5,8	9,6±6,7	11 ±5,7	7,0	8,6±6,8	11 ±5,7	7,9
	Mittelwerte mit Standardabweichung								

Tab:12 Reaktive Hyperämie bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit bei unterschiedlichen Dosierungen von Actihaemyl®.

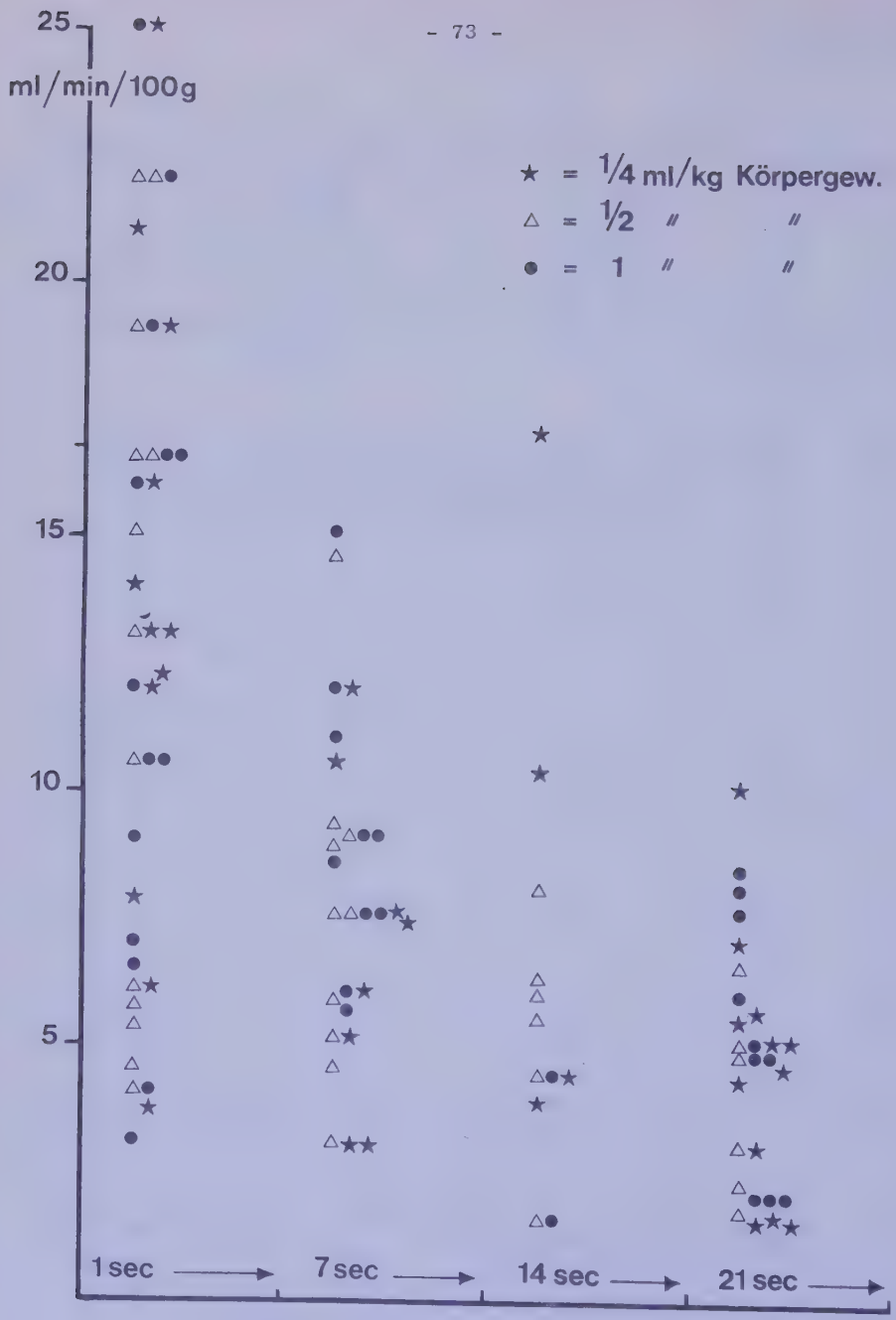


Abb.15: Reaktive Hyperämie bei Patienten

8. DISKUSSION

Die Untersuchungen haben gezeigt, daß es bei Gefäßgesunden und bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit nach intravenöser Gabe von Actihaemyl® (0,25 ml/kg KG, 0,5 ml/kg KG, 1,0 ml/kg KG und 5 ml Einzelgesamtdosis) venenverschlußplethysmographisch weder zu einem Anstieg der Ruhedurchblutung noch der reaktiven Hyperämie kommt. Dabei zeigte sich bei unterschiedlichen Schweregraden der arteriellen Durchblutungsstörung, gemessen am Umfang der reaktiven Hyperämie, ein prinzipiell gleichartiges Verhalten. Eine geringe Zunahme der reaktiven Hyperämie bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit unter 0,5 ml Actihaemyl®/kg Körpergewicht gegenüber 0,25 ml ist nicht relevant, weil die Größe der Änderung noch im Bereich der Fehlerbreite liegt. Diese Befunde bestätigen prinzipiell die früheren rheographischen Ergebnisse, mit denen eine Vasodilatationswirkung im Bereich der großen Arterien bereits ausgeschlossen werden konnte (12). Actihaemyl® kann damit nicht der Gruppe vasodilatierender Pharmaka zugeordnet werden.

Der von BROGHAMMER (4) 1,5 min nach intraarterieller Injektion von 5 ml Actihaemyl® plethysmographisch gemessene kurzfristige Anstieg der peripheren Durchblutungsgröße ließ sich mit den eigenen Untersuchungen nicht bestätigen. Wegen der unterschiedlichen Applikationsform, der sehr kurzen Meßdauer (7-8 min) sowie dem Fehlen von exakten Angaben über die Versuchsbedingungen ist ein direkter Vergleich zwischen den Werten von BROGHAMMER und eigenen Werten nicht möglich. Zudem ist auf das Fehlen von Signifikanzberechnungen in der Veröffentlichung von BROGHAMMER hinzuweisen.

Auch die kürzlich von HACKEL und Mitarb.(1974) publizierten Ergebnisse einer Mehrdurchblutung unter i.v.Actihaemyl - Dextran-Infusion sind mit den jetzt selbst erhobenen Befunden nicht vergleichbar, weil HACKEL und Mitarb. lediglich

Ergebnisse nach einer Langzeittherapie beschreiben. Die von HEIDRICH und Mitarb.(13) beobachtete Zunahme des Herzminutenvolumens unter i.v.Actihaemyl®-Infusion um + 20,7 % bei Abnahme des rechnerisch ermittelten peripheren Gesamtwiderstandes um - 14,5 % führt nach diesen plethysmographischen Untersuchungen nicht zu einer Zunahme der peripheren Durchblutungsgröße. Es muß angenommen werden, daß die Herzminutenvolumenzunahme durch Abfall des Widerstandes in anderen Gefäßgebieten als der Peripherie zustande kommt.

Ein "borrowing-lending-Phänomen" (6), unter dem eine Minderdurchblutung bereits durchblutungsgestörter Areale bei gleichzeitiger Mehrdurchblutung normaldurchbluteter Gefäßbereiche bei systematischer Applikation von gefäßerweiternden Pharmaka verstanden wird, findet nach diesen plethysmographischen Studien nicht statt.

Mit dem Nachweis einer fehlenden Zunahme der peripheren Extremitätendurchblutung im Akutversuch sind Rückschlüsse auf eine therapeutische Wirksamkeit von Actihaemyl® nicht möglich. Diese Befunde stützen aber die Annahme einer primär metabolischen Wirkungsweise von Actihaemyl®.

9. ZUSAMMENFASSUNG

In venenverschlußplethysmographischen Untersuchungen wurde an 20 gefäßgesunden Personen und 20 Patienten mit peripheren arteriellen Verschlußkrankheiten untersucht, ob die intravenöse Infusion von Actihaemyl® in einer Dosis von 0,5 ml/kg Körpergewicht bei Gefäßgesunden und 0,25 ml/kg Körpergewicht, 0,5 ml/kg Körpergewicht und 1 ml/kg Körpergewicht bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit zu einer Änderung der quantitativen Durchblutungsgröße der unteren Extremität führt.
Es zeigte sich, daß Actihaemyl® in keiner Dosierung und bei keinem der untersuchten Kollektive die Ruhedurchblutung und reaktive Hyperämie statistisch signifikant ändert.

10. LITERATUR

1. BACHMANN,W., H.FÖRSTER, H.MEHNERT

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung eines eiweißfreien Blutextraktes auf den Glucosestoffwechsel.

Arzneim.-Forsch.(Drug.Res.) 18 (1968), 1023

2. BOLLINGER,A.

Aktuelle Probleme in der Angiologie
Durchblutungsmessungen in der klinischen Angiologie

Huber Verlag, Bern 1969

3. BOSSELMANN,K., V.HECKEROTH, F.MICHEL

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der medikamentösen Behandlung der Hypoxie.

Referat 5.Kongreß f.Perinatale Med., Berlin 1970

4. BROGHAMMER,H.

Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen über Wirkungen von Actihaemyl®.

Münch.Med.Wschr. 107 (1965), 1007

5. CHUN,H.J.

Experimentelle Untersuchungen zur Beeinflussung der Wiederbelebungszeit des Gesamtorganismus mit Erhalt der postischämischen Sofortinsuffizienz des Herzens durch das eiweißfreie Blutextrakt Actihaemyl®.

Inaug.Diss. Freiburg 1970

6. De BAKEY,M.E., G.BURCH, Th.RAY, A.OCHSNER

The "borrowing-lending" hemodynamic phenomen (hemometakinesia) and its therapeutic application in peripheral vascular disturbances.

Ann.Surg. 126 (1947), 850

7. EHRINGER,H.

Peripher-haemodynamische Kriterien und durchblutungsfördernde Wirkung vasoaktiver Pharmaka bei Gesunden und Patienten mit Gliedmaßenarterienverschlüssen.

Med.Welt 20 (1969), 148

8. EHRINGER,H.

Durchblutungsstörungen.
F.K.Schattauer Verlag, Stuttgart 1970

9. GIAROLA,P., H.EGGE, A.GIBELLI, U.MURAWSKI

Die Wirkung eines Blutextraktes auf Plasmalipide, Blutgerinnung, Fibrinolyse und Plättchenaggregation bei der experimentellen Hypercholesterinämie des Kaninchen.

Arzneim.-Forsch. (Drug.Res.) 24 (1974), 925

10. GUTMANN,J.

Automatische Meßeinrichtungen zur Blutdruck -und Durchblutungsmessung.

Ref.Meßtechnisches Kolloquium der Ges.Meß- und Eichwesen, Berlin 1969

11. HACKEL,F., V.SCHLEGEL, L.MAUSS

Hämodynamische Wirkung einer Langzeitinfusionstherapie mit niedermolekularem Dextran und RES-aktivem Vollblutextrakt auf die Durchblutungsreserve Gefäßkranker.

Dtsch.Ges.Wesen 29 (1974), 151

12. HEIDRICH,H.

Rheographische Untersuchungen zur Frage der Vasodilatationswirkung eines Blutextraktes.

Arzneim.-Forsch. (Drug.-Res.) 17 (1967), 1000

13. HEIDRICH,H., D.BARCKOW, H.FRISIUS

Untersuchungen über den Einfluß von Actihaemyl® auf den peripheren Widerstand und das Herzzeitvolumen.

Zschr.Kreislauff. 59 (1970), 251

14. HEIDRICH,H., D.BARCKOW

Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz und Herzzeitvolumen unter Actihaemyl®.

Zschr.Kreislauff. 61 (1972), 82

15. HEIDRICH,H., J.M.MEIER, Th.SCHIROP, H.FRISIUS, W.KLEINERT

Untersuchungen über den Einfluß von Actihaemyl® auf den oralen Glukosetoleranztest bei diabetischer und nichtdiabetischer Stoffwechsellage.

Med.Klinik 69 (1974), 1981

16. HERRSCHAFT,H.

Messungen der globalen und regionalen Hirndurchblutung bei Stenosen und Verschlüssen der Arteria carotis interna, prä- und postoperativ.

Klin.Wschr. 51 (1973), 835

17. HOFFMEISTER, H.E., P.SCHUNK

Über die Wirkung eines Blutextraktes auf den Herzmuskel des Hundes.

Arzneimittel-Forsch. (Drug.Res.) 15 (1965), 759

18. HÜRLIMANN,F.

Die intraarterielle Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen mit trophischen Läsionen.

Praxis 59 (1970), 1453

19. HAEGER,K.H., K.LEYBOLD, H.MITTENZWEI, HJ STAUDINGER, L.v.WALDSTÄTTEN

Die Förderung der Zellatmung durch einen Blutextrakt.

Arzneim.-Forsch. 15 (1965), 750

20. KAPPERT,A.

Erfahrungen mit der intraarteriellen Solcoseryl®-Therapie bei peripheren Durchblutungsstörungen.

Med.Welt (1965), 752

21. KIRCHHOFF,H.W., K.v.MAILLOT, V.W.RAHLFS, H.REICHEL

Die Wirkung eines Blutextraktes auf die Sauerstoffaufnahme des Menschen unter verschiedenen Ausgangsbedingungen.

Int.J.clin.Pharmacol. 6 (1972), 375

22. KLUGE,W., F.HEINRICH

Beeinflussung der Stoffwechselveränderungen in arbeitenden mangeldurchbluteten Extremitäten durch Actihaemyl®.

Med.Klin. 69 (1974), 1435

23. KRÜGER,G., G.QUADBECK

Das Sauerstoffmangel-Elektroenzephalogramm der Ratte als Indikator für eine medikamentöse Beeinflussung des Hirnstoffwechsels.

Arzneim.Forsch. (Drug.Res.) 22 (1972), 451

24. KUSZTOS,D., M.BERECZKY, D.ABLONCZY, E.LANTOS, E.LANDI, E.WALTON, B.HAJTMAN

A controlled trial comparing two drugs used to treat peripheral vascular disorders with trophic lesions.

Vasa 1 (1972), 212

25. LOOSE,K.E.

Grundlagen, Beobachtungen und Ergebnisse bei der Behandlung 6000 Gefäßkranker.

Dtsch.med.Wschr. 87 (1962), 2117

26. LUCZAK,S.

Neue Behandlungsmöglichkeiten der trophischen Störungen bei arteriellen Angiopathien.

Med.Welt (1964), 1335

27. MEYTHALER,F., O.ELL, S.DERLATH

Erfahrungen mit Actihaemyl® bei der Behandlung peripherer arterieller Durchblutungsstörungen.

Münch.Med.Wschr. 105 (1963), 1945

28. MONNIKE,G., H.G.LIPPMANN, I.DIECKMANN, H.HOMMEL
Zur Wirkung eines Extraktes aus Kälberblut im Stoffwechsel der Glukose.
Arzneim.-Forsch. 18 (1968), Lo21

29. MOTOYOSHI,Y., C.SHIRAKI, F.KIMURA
Effect ov Solcoseryl on alloxan diabetic rabbits.
J.Nippon Med.School 41 (1974), 59

30. MULZ,D., E.KÖNIG
Vergleichende plethysmographische Untersuchungen mit Luftplethysmographie, Quecksilberplethysmographie und Venenverschlußrheographie.
Zeitschr. Kardiol. 4 (1974), 358

31. NAKAHARA,M.
Polypeptide and kinin forming activity of deproteinised calf blood extract.
Arzneim.Forsch. 16 (1966), 371

32. PARADE,D., G.BIRO, H.KETTEL, M.MITZUNO, H.MITTENZWEI, K.F.WEINGES
Untersuchungen über die insulinähnliche Wirkung eines niedermolekularen Blutextraktes auf den Glukose-Stoffwechsel des isolierten Fettgewebes der Ratte in vitro.
Arzneim.Forsch. 18 (1968), 1019

33. PATTERSON,G.C., R.F.WHELAN
Reactive hyperaemia in the human forearm.
Clin.Sci. 14 (1955), 197

34. PICHOTKA,J., K.H.JAEGER, J.PAPA, E.SCHEITHAUER
Wirkung eines Blutextraktes auf den Stoffwechsel einfacher Systeme (Leberhomogenat, Kartoffelgewebe).
Arzneim.Forsch. 15 (1965), 754

35. QUADBECK,G., B.CLAVER, G.MINET
Einfluß von Stimulantien und Antidepressiva auf das Höhen EEG der Ratte.
Arzneim.Forsch. 14 (1964), 563

36. REICHEL,H., C.WEISS, H.P.LEICHTWEISS
Die Wirkung eines Blutextraktes auf die Sauerstoffaufnahme isolierter künstlich perfundierter Nieren und Skelettmuskeln der Ratte.
Arzneim.Forsch. (Drug.-Res.) 15 (1965), 756

37. RIEDE,U.N., P.KADEN, C.MITTERMAYER
Über den Einfluß von Solcoseryl auf das Zellwachstum.
Med.Welt 26 (1973), 122

38. SCHÄFER,G., W.LAMPRECHT
Zur Wirkung von Blutextrakten auf die Mitochondrienatmung und die oxydative Phosphorylierung.
(Arzneim.Forsch. (Drug.Res.) 15 (1965), 757

39. SCHIRREN,C., K.DIETRICH, F.BIEHL
Die Therapie peripherer Durchblutungsstörungen (Angioorganopathien) mit einem Blutextrakt.
Hautarzt 18, 1967, 260

40. SCHÜTZ,R.
Beurteilung arterieller Funktionsreserven in Gliedmaßen.
Urban u.Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1975

41. SCHREIBER,H.
Venenverschlußplethysmographie in der Fachpraxis.
Medizinalmarkt / Acta Mediotechnica 3 (197o), 1711

42. SCHWABE,K.H.,

Experimentelle Untersuchungen mit einem eiweißfreien Extrakt aus Vollblut von Kälbern mit hoher RES-Aktivität.

Arzneim.Forsch. (Drug.Res.) 16 (1966), 364

43. STRATMANN,F.W.

Behandlung der diabetischen Angiopathie.

Ärztl.Praxis 12 (1960), 51

44. WOLFF,R.

Biochemische Untersuchungen zur Wirkung eines eiweißfreien Hämoderivates auf die Erholungsfähigkeit der Rattenleber nach 60 min haemorrhagischem Schock.

Arzneim.Forsch. (Drug.Res.) 25 (1975),388

Herrn Professor Dr.G.A. N e u h a u s danke ich für die Unterstützung der Arbeit, Herrn Dr. H e i d r i c h für die Einführung in die Problematik und für die Hilfe bei der Abfassung.

Bei Frau V. N o c o n und Herrn W. G a h r bedanke ich mich für die statistische Auswertung der Ergebnisse und bei Herrn Prof.Dr.P. K o e p p e für die Erlaubnis zur Benutzung des Rechners (GKZ / Elektronenrechner, Klinikum Steglitz).

Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (HE 659/2).

L E B E N S L A U F

Am 16.1.1947 wurde ich in Bersenbrück bei Osnabrück als Tochter des Bundesbahnbeamten Theodor Stratmann und seiner Ehefrau Helena geb.Büter geboren.

Von Ostern 1954 bis Ostern 1958 besuchte ich die Volksschule St.Michael in Essen und wechselte dann auf ein Städtisches Mädchengymnasium, die Viktoria-Schule Essen, über. Am mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig dieser Schule legte ich am 7.November 1966 die Reifeprüfung ab. Nach einem Studium in Kiel, Würzburg und Berlin bestand ich im Wintersemester 1972 an der Freien Universität Berlin das medizinische Staatsexamen.
Die Medizinalassistentenzeit absolvierte ich am Klinikum Westend der Freien Universität Berlin.

Die Approbation zur Ärztin wurde mir am 31.5.1974 erteilt. Seit dem 2.1.1969 bin ich mit dem Assistenzarzt Dieter Erich Apitzsch verheiratet, wir haben eine 11 Monate alte Tochter.

B. Ladewig - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3128885 - 3138198